

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**Modificação da libertação de um fármaco muito
solúvel mediante a utilização de sistemas
matriciais contendo hidroxipropilmetilcelulose**

Gonçalo Tavares Pimenta

Mestrado em Farmacotecnia Avançada

2010

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Modificação da libertação de um fármaco muito
solúvel mediante a utilização de sistemas
matriciais contendo hidroxipropilmetilcelulose**

Gonçalo Tavares Pimenta

Mestrado em Farmacotecnia Avançada

2010

Dissertação orientada pela Prof. Doutora Helena Cabral Marques

Agradecimentos

Expresso os meus agradecimentos à Tecnimede, Sociedade Técnico-Medicinal S.A., especialmente ao departamento de desenvolvimento farmacêutico, o qual proporcionou sempre todas as condições necessárias para a realização da presente tese.

Gostaria igualmente de revelar a minha mais sincera gratidão para a Professora Doutora Helena Cabral Marques, pela ajuda prestada na resolução de dúvidas e de dificuldades que foram surgindo durante a elaboração desta dissertação, demonstrando sempre a sua total disponibilidade.

Quero igualmente deixar uma palavra de grande reconhecimento aos meus familiares e amigos, mas também a todos os meus colegas do desenvolvimento farmacêutico, pelas palavras de apoio dado ao longo deste tempo.

A todos eles, o meu mais sincero obrigado.

“ provehito in altum ”

Índice Geral

1	Introdução / Fundamentos Teóricos	1
1.1	Classificação Biofarmacêutica de substâncias activas	1
1.2	Formas Farmacêuticas de libertação modificada.....	2
1.2.1	Generalidades	3
1.2.2	Mecanismos implicados na libertação controlada de fármacos.....	6
1.2.3	Sistemas Farmacêuticos de libertação modificada	9
1.3	Uso de polímeros no desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada	26
1.3.1	Propriedades dos polímeros que permitem a modificação da libertação de uma substância activa	27
1.3.2	Considerações sobre a estrutura e as características dos polímeros	28
1.3.3	Hidroxipropilmetilcelulose.....	29
2	Materiais e Métodos	42
2.1	Materiais	42
2.2	Métodos	43
2.3	Equipamentos	49
3	Resultados e discussão	51
3.1	Seleccção dos componentes da formulação	51
3.2	Processo de fabrico dos comprimidos de libertação modificada.....	52
3.3	Composição qualitativa dos lotes desenvolvidos	53
3.4	Caracterização farmacotécnica	59
3.4.1	Volume aparente e Velocidade de escoamento	59
3.4.2	Distribuição granulométrica	64
3.5	Uniformidade de massa	67
3.6	Resistência à ruptura.....	69
3.7	Desagregação.....	71
3.8	Friabilidade.....	72
3.9	Sistemas de análise do produto acabado – Ensaio de dissolução.....	74
3.9.1	Generalidades	74

3.9.2	Espectroscopia U.V./Vis.	75
3.9.3	Linearidade para o método de análise dos perfis de dissolução no produto acabado	76
3.9.4	Perfis de dissolução - Resultados	79
3.10	Ensaio de intumescimento nos sistemas matriciais	98
4	Conclusão / Trabalhos futuros	102
5	Bibliografia.....	104
6	Anexos.....	111
6.1	Distribuição granulométrica	111
6.2	Valores de absorvência do Fármaco utilizados na realização do ensaio de linearidade..	116
6.3	Perfis de liberação do Fármaco	118
6.4	Ensaio de intumescimento	132

Índice de Figuras

Figura 1- Representação da concentração plasmática de um fármaco administrado por múltiplas doses de uma forma farmacêutica convencional (a negro) relativamente à administração de um fármaco mediante um sistema de libertação controlada (a tracejado). ⁽⁹⁾	3
Figura 2- Representação das 4 classes principais de sistemas de libertação modificada: (A) - Sistemas de libertação com taxas pré-programadas; (B) - Sistemas de libertação modelados por um mecanismo de activação; (C) - Sistemas de libertação regulados por um mecanismo de retro-acção; (D) - Sistemas de libertação <i>in situ</i> . ⁽⁹⁾	9
Figura 3- Representação de um sistema de libertação controlada pela permeabilidade de uma membrana polimérica ⁽⁹⁾	11
Figura 4- Representação de um sistema de libertação controlada pela difusão através de uma membrana polimérica. (A) – Sistema matricial lipófilo com uma zona de depleção do fármaco; (B) – Sistema matricial hidrófilo, com a formação de uma camada intumescida, a camada gelificante, através da qual ocorre a libertação do fármaco. ⁽⁹⁾	12
Figura 5- Representação de um sistema de libertação controlado por um sistema polimérico híbrido. ⁽⁹⁾	14
Figura 6- Representação de um sistema de libertação controlado pela partição de micro-reservatórios. ⁽⁹⁾	15
Figura 7- Representação de um sistema cuja activação é por acção da pressão de vapor. ⁽⁹⁾	17
Figura 8- Representação de um sistema cuja activação ocorre por acção da hidratação de um polímero. ⁽⁹⁾	19
Figura 9- Representação de um sistema cuja activação é por acção do pH. ⁽⁹⁾	20
Figura 10– Figura representativa de um sistema de libertação controlada cuja activação é resultante da acção de iões. ⁽⁹⁾	21
Figura 11– Figura representativa de um sistema de libertação controlada cuja activação ocorre por hidrólise das cadeias. ⁽⁹⁾	21
Figura 12- Representação de um sistema cuja libertação do fármaco é controlada pela acção de um mecanismo de bioerosão, neste caso, pela amónia. ⁽⁹⁾	23
Figura 13- Representação de um sistema de libertação de bioresposta. ⁽⁹⁾	24
Figura 14– Figura representativa de um sistema de libertação <i>in situ</i> . ⁽⁹⁾	26

Figura 15– Efeito da manutenção da relação área superficial/volume na libertação de hidrocloreto de prometazina (20% Methocel K4M, 2% hidrocloreto de prometazina, 77,5% lactose, 0,5% estearato de magnésio) ⁽⁴⁶⁾	29
Figura 16– O grau de substituição dos diferentes tipos de Methocel [®] . ⁽⁴⁶⁾	31
Figura 17– Estrutura química dos diferentes tipos de Methocel [®] . ⁽⁴⁶⁾	33
Figura 18– Exemplo da nomenclatura utilizada pela The Dow Chemical Company [®] para HPMC.....	34
Figura 19– Libertação de um fármaco a partir de um sistema matricial contendo HPMC. ⁽⁴⁶⁾ ...	36
Figura 20– Figura representativa da determinação do ângulo de repouso. ⁽⁶⁷⁾	60
Figura 21– Representação do conjunto de tamises utilizados na técnica de tamisação para a caracterização de pós/granulados	65
Figura 22– Distribuição granulométrica da fase intragranular dos lotes desenvolvidos (massa de partículas - % cumulativa).....	66
Figura 23– Distribuição granulométrica da fase intragranular dos lotes desenvolvidos (massa de partículas - %).	66
Figura 24– Figura representativa das dimensões do tambor no ensaio de friabilidade. ⁽¹⁰⁾	72
Figura 25– Recta de calibração para o meio de análise HCl 0,1N.	76
Figura 26– Gráfico de resíduos para o meio de análise HCl 0,1N.	77
Figura 27– Recta de calibração para o meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 4,5.	77
Figura 28– Gráfico dos resíduos para o meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 4,5.	78
Figura 29– Recta de calibração para o meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 6,8.	78
Figura 30– Gráfico dos resíduos para o meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 6,8.	79
Figura 31– Lote 1 – Comparativo de perfis de dissolução.	81
Figura 32– Lote 2 – Comparativo de perfis de dissolução.	82
Figura 33– Lote 3 – Comparativo de perfis de dissolução.	83
Figura 34– Lote 4 – Comparativo de perfis de dissolução.	84
Figura 35– Lote 5 – Comparativo de perfis de dissolução.	85
Figura 36– Lote 6 – Comparativo de perfis de dissolução.	86
Figura 37– Lote 7 – Comparativo de perfis de dissolução.	87
Figura 38– Lote 8 – Comparativo de perfis de dissolução.	88
Figura 39– Lote 9 – Comparativo de perfis de dissolução.	89

Figura 40– Resumo comparativo de perfis de dissolução em HCl 0,1N. (Barras de erro correspondem ao desvio padrão)	91
Figura 41– Resumo comparativo de perfis de dissolução em Tampão fosfato 0,05M pH 4,5. (Barras de erro correspondem ao desvio padrão)	92
Figura 42– Resumo comparativo de perfis de dissolução em Tampão fosfato 0,05M pH 6,8. (Barras de erro correspondem ao desvio padrão)	93
Figura 43– Sistema matricial composto por Methocel [®] K15M (Lote 3), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).	99
Figura 44– Sistema matricial composto por Methocel [®] E5 (Lote 5), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).	99
Figura 45– Sistema matricial composto por Methocel [®] E5 : Methocel [®] K4M (60:40) (Lote 7), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).	99
Figura 46– Sistema matricial composto por Methocel [®] K100M (Lote 2), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita) – Corte em perfil.	100
Figura 47– Sistema composto por Avicel [®] PH200 (Lote 1) após 60 min. em meio aquoso.	100
Figura 48– Sistema matricial composto por Methocel [®] K100M (Lote 2) após 60 min. em meio aquoso.	100

Índice de Tabelas

Tabela 1– Factores que afectam a difusibilidade de uma substância activa num sistema polimérico ⁽⁴²⁾	27
Tabela 2– Graus de substituição existentes para o Methocel [®] . ⁽⁴⁶⁾	31
Tabela 3– Temperatura de gelificação térmica dos diferentes tipos de Methocel [®] . ⁽⁴⁶⁾	33
Tabela 4– Definição do agente formador de matriz utilizado em cada lote	53
Tabela 5– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 1.....	54
Tabela 6– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 2.....	55
Tabela 7– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 3.....	55
Tabela 8– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 4.....	56
Tabela 9– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 5.....	56
Tabela 10– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 6....	57
Tabela 11– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 7....	57
Tabela 12– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 8....	58
Tabela 13– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 9....	58
Tabela 14– Relação do índice de compressibilidade de Carr com o escoamento	61
Tabela 15– Características de escoamento da fase intragranular dos lotes desenvolvidos.	63
Tabela 16– Distribuição granulométrica da fase intragranular dos lotes desenvolvidos (% cumulativa).	65
Tabela 17– Uniformidade de massa dos comprimidos nos diferentes lotes desenvolvidos.....	68
Tabela 18– Dureza (em Newton) dos comprimidos nos diferentes lotes desenvolvidos.	70
Tabela 19– Tempo de desagregação dos comprimidos nos diferentes lotes desenvolvidos.	72
Tabela 20– Friabilidade dos comprimidos nos diferentes lotes desenvolvidos.....	73
Tabela 21– Lote 1 – Comparativo de perfis de dissolução.....	81
Tabela 22– Lote 2 – Comparativo de perfis de dissolução.....	82
Tabela 23– Lote 2 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.	82
Tabela 24– Lote 3 – Comparativo de perfis de dissolução.....	83
Tabela 25– Lote 3 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.	83

Tabela 26– Lote 4 – Comparativo de perfis de dissolução.....	84
Tabela 27– Lote 4 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.	84
Tabela 28– Lote 5 – Comparativo de perfis de dissolução.....	85
Tabela 29– Lote 5 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.	85
Tabela 30– Lote 6 – Comparativo de perfis de dissolução.....	86
Tabela 31– Lote 6 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.	86
Tabela 32– Lote 7 – Comparativo de perfis de dissolução.....	87
Tabela 33– Lote 7 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.	87
Tabela 34– Lote 8 – Comparativo de perfis de dissolução.....	88
Tabela 35– Lote 8 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.	88
Tabela 36– Lote 9 – Comparativo de perfis de dissolução.....	89
Tabela 37– Lote 9 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.	89
Tabela 38– Resumo comparativo de perfis de dissolução em HCl 0,1 N.	91
Tabela 39– Resumo comparativo de perfis de dissolução em Tampão fosfato 0,05M pH 4,5...92	
Tabela 40– Resumo comparativo de perfis de dissolução em Tampão fosfato 0,05M pH 6,8...93	
Tabela 41–Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários lotes desenvolvidos.	94

Abreviaturas

HCl 0,1N	Ácido clorídrico 0,1N	JP	Farmacopeia Japonesa
AE	Ângulo de espátula	FDA	Food and Drug Administration
BPF	Boas práticas de fabrico	HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
CAD	Coeficiente de auto-difusão	IC	Índice de compressibilidade de Carr
CMC	Celulose microcristalina	i.e.	isto é
DP	Desvio padrão	MC	Metilcelulose
DPR	Desvio padrão relativo	OMS	Organização Mundial de Saúde
EC	Etilcelulose	PEG	Polietilenoglicol
f_1	Factor de diferença	BCS	Sist. de classificação biofarmacêutica
f_2	Factor de similaridade	TF pH 4,5	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5
USP	Farmacopeia Americana	TF pH 6,8	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8
EP	Farmacopeia Europeia	T _g	Temperatura de transição vítrea

Resumo

Nesta tese é proposto modificar a libertação de uma substância activa que exhibe uma elevada solubilidade através da utilização de sistemas matriciais hidrófilos contendo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). A utilização de HPMC em sistemas matriciais apresenta-se como sendo a técnica mais simples e mais eficaz em termos de custo-benefício para o fabrico de formas farmacêuticas de libertação modificada. A HPMC pode modificar a libertação de um fármaco sem ser necessário recorrer a técnicas e/ou equipamentos específicos distintos daqueles que são utilizados por rotina no fabrico de formas farmacêuticas convencionais. Para além disso, a HPMC sendo um polímero não iónico caracteriza-se por apresentar uma libertação do fármaco independente do pH, uma característica essencial na administração oral de fármacos, como é o caso deste. O objectivo desta dissertação consistiu no atraso da libertação da substância activa X apenas pela alteração do grau de viscosidade da HPMC, mantendo a composição qualitativa e quantitativa da formulação.

Estes sistemas matriciais foram produzidos através de um processo de granulação a seco, derivado da fraca capacidade de escoamento evidenciada por este fármaco, ao qual se seguiu um processo de mistura e compressão. De modo a avaliar a taxa de libertação da substância activa ao longo do tempo, foram realizados perfis de dissolução numa gama elevada de valores de pH (ácido clorídrico 0,1N, tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e 6,8) no equipamento Sotax[®] AT 7. As amostras foram analisadas nos tempos de análise 15, 30, 60, 120, 240, 480, 600 e 720 minutos num espectrofotómetro Perkin Elmer[®] Lambda 25 com o comprimento de onda 205nm. Tendo em consideração os resultados obtidos, observou-se que a quando da não utilização de sistemas matriciais, o fármaco X estava completamente solubilizado em todos os meios de análise após 15 minutos de ensaio. Com a utilização de sistemas matriciais contendo Methocel[®] E5, a substância activa estava totalmente dissolvida em todos os meios de análise após 60 minutos. A utilização de um polímero de viscosidade mais elevada, Methocel[®] K100M, permitiu que este fármaco só estivesse totalmente solubilizado nos diferentes meios após 480 minutos. Para sistemas matriciais com a mesma viscosidade de HPMC, não foram observadas diferenças significativas na libertação do fármaco na gama de valores de pH a ensaiar. Pode ser concluído, que a viscosidade da HPMC se apresenta como uma propriedade eficaz na alteração da libertação de um fármaco de elevada solubilidade.

Abstract

In this thesis, it is proposed to modify the drug release of a compound that exhibits a high solubility characteristic by the use of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in a hydrophilic matrix system. The use of HPMC in matrix systems is the simplest and most cost-effective method of manufacturing a modified release solid oral dosage form. The HPMC can change the drug release without using any special techniques or equipments that differ from the ones used in conventional tablet formulations. As a non-ionic polymer, HPMC also characterizes a release performance that is pH independent, which is essential in the case of an orally administrated drug, such as this one. The aim of this work was to delay the release of Drug X only by modifying the HPMC viscosity, maintaining the qualitative and quantitative composition of the formulation.

These matrix systems were produced using a dry granulation process, due to the poor flow ability presented by this drug substance, followed by blending and compression. A dissolution profile technique was used in order to determine the drug release from these matrix systems over the time. This release was evaluated in a wide pH range dissolution media (0,1N Hydrochloric acid, 0,05M phosphate buffer pH 4,5 and 6,8) using a Sotax[®] AT 7 equipment. The samples were analyzed at 15, 30, 60, 120, 240, 480, 600 and 720 minutes in a spectrophotometer Perkin Elmer[®] Lambda 25 at a wavelength of 205 nm.

Regarding the obtained results, it was observed that without a HPMC matrix system, the Drug X was fully dissolved in all dissolution media in 15 minutes of assay. Through the use of Methocel[®] E5 in the matrix system, the drug substance was fully dissolved after 60 minutes in all dissolution media. The use of a HPMC with a higher viscosity (Methocel[®] K100M) allowed the Drug X to be fully dissolved in all dissolution media after 480 minutes. There weren't observed any significant differences in the drug release performance at different pH from HPMC matrix systems with the same viscosity.

Thus, it can be concluded that the HPMC viscosity presented an effective propriety for release modulation of a highly soluble substance.

1 Introdução / Fundamentos Teóricos

1.1 Classificação Biofarmacêutica de substâncias activas

O sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) permite separar e dividir uma substância activa em quatro grupos, tendo em consideração as suas características de solubilidade e permeabilidade em líquidos biológicos.^(1; 2)

Nomeadamente:

- Classe I, estes fármacos caracterizam-se por serem altamente solúveis e altamente permeáveis (ex. cloridrato de propanolol);
- Classe II, as substâncias activas pertencentes a este grupo caracterizam-se por serem pouco solúveis, mas altamente permeáveis (ex. ibuprofeno);
- Classe III, são fármacos altamente solúveis, mas com reduzida permeabilidade (ex. hidroclorotiazida);
- Classe IV, são substâncias activas pouco solúveis e pouco permeáveis (ex. alopurinol).

Este sistema pode auxiliar na previsão da absorção *in vivo*, bem como identificar se a biodisponibilidade de um determinado medicamento é sensível a determinadas variáveis como a concentração do fármaco, alterações do processo de fabrico ou dos constituintes da formulação.^(3; 4)

Para classificar uma substância activa numa das classes anteriormente descritas, é necessário proceder a uma série de ensaios que possibilitem a determinação da dissolução *in vitro* da forma farmacêutica, bem como da sua permeabilidade.

De modo a avaliar o parâmetro “dissolução”, é necessário realizar estudos de dissolução *in vitro*, os quais se baseiam na realização de perfis de dissolução em diversos meios, que mimetizem as condições fisiológicas com as quais uma forma farmacêutica estará em contacto. A título de exemplo, o meio de dissolução ácido clorídrico 0,1N (HCl 0,1N) simula as condições de pH a nível gástrico. Com este ensaio vai ser possível quantificar a quantidade de fármaco libertado/solubilizado no meio de análise ao longo do tempo de ensaio.

A farmacopeia europeia apresenta uma monografia específica para os equipamentos de dissolução (2.9.3.- *Dissolution test for solid dosage forms*), na qual descreve os requisitos necessários que os equipamentos têm que apresentar, de modo a que estejam de acordo com o estabelecido. É fundamental esta harmonização, uma vez que os estudos de dissolução representam uma ferramenta indispensável nas diversas etapas do produto, desde uma etapa inicial de ajuste e desenvolvimento da formulação até à etapa final de estabilidade e controlo da qualidade do produto acabado.

O parâmetro “permeabilidade”, pretende avaliar a permeabilidade de uma substância activa através de membranas do tracto gastro-intestinal, tentando prever a sua biodisponibilidade. Os primeiros modelos *in vitro* utilizaram tecidos e segmentos intestinais de diversas espécies animais. No entanto, foram observadas diferenças significativas tanto a nível morfológico como funcional entre os modelos animais e os enterócitos humanos. Como tal, foram desenvolvidos modelos matemáticos que procuram correlacionar os dados obtidos em modelos animais com os originados em seres humanos.

Assim têm sido investigadas diferentes metodologias utilizando culturas de células como Caco-2, TC-7; 2/4/A1; MDCK e MDCK-MDR1. ⁽⁵⁻⁸⁾

1.2 Formas Farmacêuticas de libertação modificada

Actualmente verifica-se que para o tratamento de algumas patologias existe um grande arsenal terapêutico de diferentes moléculas/substâncias activas, formas farmacêuticas, dosagens e apresentações. Muitas dessas substâncias activas apresentam uma acção terapêutica de curta duração, o que implica, por parte do paciente, uma administração repetida do fármaco ao longo do tempo de tratamento.

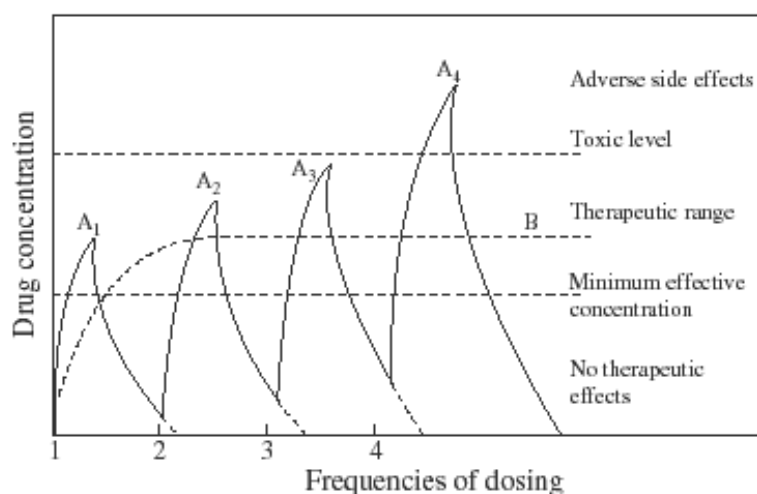


Figura 1- Representação da concentração plasmática de um fármaco administrado por múltiplas doses de uma forma farmacêutica convencional (a negro) relativamente à administração de um fármaco mediante um sistema de liberação controlada (a tracejado).⁽⁹⁾

De acordo com o representado na Figura 1 é possível constatar que através da administração de uma forma farmacêutica convencional nem sempre são atingidas as concentrações plasmáticas do fármaco nos níveis terapêuticos desejados durante o período de tempo que medeia as várias tomas. Esta grande oscilação nas concentrações plasmáticas vai originar que existam períodos de tempo em que as concentrações plasmáticas sejam sub-terapêuticas, enquanto que noutros períodos, o limiar de toxicidade do fármaco possa ser ultrapassado.

É neste sentido que uma forma farmacêutica de liberação modificada pode auxiliar na obtenção de concentrações terapêuticas óptimas durante o período de tratamento, modelando a liberação da substância activa.⁽⁹⁾

1.2.1 Generalidades

A farmacopeia europeia 6.8. (EP) preconiza uma forma farmacêutica de liberação modificada como uma preparação em cuja velocidade de liberação e/ou o local de liberação da(s) substância(s) activa(s) é distinto do que se verifica com uma forma farmacêutica de liberação convencional veiculada através da mesma via de administração. Esta modificação deliberada resulta da aplicação de uma técnica específica e/ou um processo de fabrico especial.

As formas farmacêuticas de libertação modificada dividem-se em:

- Formas farmacêuticas de libertação prolongada, também designadas por formas farmacêuticas de libertação sustentada, caracterizam-se por apresentarem uma libertação da(s) substância(s) activa(s) inferior ao apresentado por uma forma farmacêutica convencional administrada pela mesma via.
- Forma farmacêutica de libertação retardada, caracterizam-se por apresentarem um atraso na libertação da(s) substância(s) activa(s). As formas farmacêuticas gastrorresistentes estão incluídas nesta categoria.
- Forma farmacêutica de libertação pulsátil, também designadas de formas farmacêuticas de libertação sequencial, caracterizando-se por permitir uma libertação sequencial da(s) substância(s) activa(s).

Numa forma farmacêutica de libertação convencional não existe uma modificação deliberada da libertação da substância activa, sendo que a libertação da(s) substância(s) activa(s) depende essencialmente das propriedades intrínsecas da molécula. ⁽¹⁰⁾

A utilização de uma forma farmacêutica de libertação modificada apresenta várias vantagens relativamente a uma forma farmacêutica de libertação convencional, nomeadamente:

- Manutenção da concentração óptima de fármaco numa gama terapêutica durante a fase de tratamento, mediante a administração de uma dose terapêutica com uma taxa de libertação controlada de fármaco;
- Redução dos efeitos adversos, dado que através a utilização de uma forma farmacêutica de libertação modificada, é conseguida a concentração óptima de fármaco, evitando ultrapassar o limiar de toxicidade, diminuindo a acumulação de fármaco durante a fase de tratamento. Por conseguinte, ocorre a redução da dose de fármaco utilizado durante este período;
- Maximização da relação dose/eficácia, uma vez que mediante a utilização de formas farmacêuticas de libertação modificada é conseguida a concentração óptima de fármaco na fase de tratamento;

- Aumento da adesão do paciente à terapêutica instituída (*compliance*), visto que é reduzida a necessidade de administração de doses repetidas com uma forma farmacêutica de libertação convencional, a fim de garantir a subsistência de gamas de concentração terapêutica. ⁽⁹⁾

No entanto há que ter em atenção que o recurso a formas farmacêuticas de libertação modificada pode originar o risco de acumulação biológica, especialmente se a velocidade de excreção/eliminação de um fármaco for reduzida, havendo dificuldade de eliminação em casos de intoxicação ou intolerância por parte do doente.

As formas farmacêuticas de libertação modificada não devem ser fraccionadas, sob o risco de alteração da cinética de libertação desenvolvida para a forma farmacêutica, sendo que este factor adquire uma grande importância no caso de formas farmacêuticas gastrorresistentes, em que existe o risco de degradação do fármaco, no contacto com o fluidos gástricos, comprometendo a estabilidade da formulação desenvolvida.

Apesar das vantagens enunciadas anteriormente, é de referir que os sistemas de libertação modificada requerem fármacos com características específicas. Este facto determina o conhecimento prévio destas características a quando da aplicação de um sistema de libertação modificada a um fármaco candidato.

As características que os fármacos não devem apresentar quando são veiculados numa forma farmacêutica de libertação modificada são os seguintes:

- Tempo de semi-vida biológica muito reduzida (< 1 hora), com rápida absorção e excreção;
- Tempo de semi-vida biológica muito prolongada (> 12 horas);
- Margem terapêutica reduzida;
- Necessidade de elevada dose terapêutica (> 1 g);
- Presença de elevado número de efeitos secundários e acumulação em tecidos biológicos;
- Existência de uma absorção ineficiente a nível intestinal, um factor extremamente importante para formas farmacêuticas veiculadas por via oral;
- Inexistência de uma vantagem terapêutica na utilização de uma forma farmacêutica de libertação modificada. ⁽¹¹⁾

1.2.2 Mecanismos implicados na libertação controlada de fármacos

Numa forma farmacêutica de libertação modificada é fundamental um conhecimento profundo dos diversos processos implicados na libertação da substância activa no organismo. Os mecanismos implicados na libertação controlada dos fármacos são os seguintes:

- Difusão;
- Desagregação e/ou erosão polimérica;
- Activação.⁽¹²⁾

A **difusão** pode ser definida como o processo pelo qual ocorre um movimento espacial e aleatório (movimento *Browniano*) de átomos, moléculas ou partículas, determinado pela energia térmica da própria partícula. A liberdade de movimentos máxima é verificada em meio gasoso, diminuindo para meio líquido, apresentando uma liberdade mínima em meio sólido.

A difusão é um processo espontâneo que aumenta a desordem ou entropia de um sistema. Deste modo, o estado de equilíbrio de um sistema contendo substâncias com movimento aleatório é atingido quando o estado de desordem/entropia for máximo, a energia livre for mínima, havendo uma distribuição uniforme das substâncias pelo sistema.

Assim sendo, é possível quantificar o processo de difusão de uma substância mediante a utilização da lei de Fick (Equação 1).

$$\frac{dQ}{dt} = -D \times \frac{dC}{dx} \quad \text{Equação 1}$$

em que: $\frac{dQ}{dt}$ = velocidade de difusão; **Q** = massa da substância transportada; **t** = tempo;

D = coeficiente de difusão; **C** = concentração da substância a difundir; **x** = distância entre o local de retenção da substância e a superfície libertação da mesma.

Através da análise da Lei de Fick é possível postular que a quantidade de uma substância difundida por unidade de tempo num determinado momento, ou seja, a velocidade

de difusão, é proporcional ao coeficiente de difusão e à concentração de substância a difundir, sendo inversamente proporcional à distância a que ocorre a difusão.

É possível verificar que o segundo termo da equação é precedido de um sinal negativo, o qual é devido ao facto da difusão ocorrer no sentido inverso do local onde se verifica um aumento da concentração. Ou seja, se existe um gradiente de concentração no sistema, o movimento individual da substância vai originar um movimento orientado dos locais de maior concentração de substância para locais onde é menor a concentração, até que seja atingido um estado de equilíbrio, com uma distribuição uniforme.

Verifica-se que para muitos polímeros (plastómeros), a difusão não é adequadamente descrita pela lei de Fick. Este comportamento não-Fickiano resulta de alterações configuracionais do próprio polímero a quando da incorporação de um solvente, ocorrendo um relaxamento das cadeias poliméricas com a passagem de um estado configuracional composto por um emaranhado das diversas cadeias para um estado em que as mesmas se dispõem helicoidalmente de forma aleatória. Este processo de relaxamento das cadeias poliméricas pode ser mais lento que a velocidade de difusão descrita pela lei de Fick, sendo que neste caso, a velocidade de difusão encontra-se limitada/controlada pela cinética de relaxamento das cadeias poliméricas.

Estes desvios aos comportamento Fickiano não se verificam no caso dos elastómeros, uma vez que estes apresentam uma resposta rápida à alteração do estado configuracional, fazendo com que a velocidade de difusão siga a lei de Fick.

É fundamental o conhecimento dos fenómenos descritos neste ponto, de modo a efectuar o correcto desenvolvimento de sistemas farmacêuticos de libertação modificada controlada por difusão, nomeadamente em sistemas amplamente utilizados na indústria farmacêutica, como os sistemas matriciais.^(13; 14)

A **degradação e/ou erosão polimérica** é o processo responsável pela libertação de uma substância a partir de um sistema matricial.

Este processo inicia-se no contacto inicial do polímero com um líquido, por ex. água. A quando deste contacto, as cadeias poliméricas vão sendo hidratadas formando uma camada superficial gelificante. Esta camada superficial actua como barreira, controlando o grau de hidratação das camadas secas mais internas do sistema matricial.

Com o decorrer do tempo, a camada gelificante exterior vai sendo erodida, sendo substituída por uma camada mais interna. Este processo repete-se sucessivamente até à erosão total da camada gelificante, com a degradação integral do sistema e a consequente libertação total do fármaco.

O processo pelo qual ocorre a erosão/degradação de um polímero é extremamente importante para o perfil de libertação de um fármaco a partir do sistema matricial. Tendo em conta os mecanismos de dissolução, os sistemas bioerodíveis podem ser classificados em:

- Polímeros insolúveis em meio aquoso, solubilizados por processos de ionização, hidrólise ou protonação de grupos funcionais na proximidade;
- Polímeros insolúveis em meio aquoso, solubilizados por processos de fractura da cadeia polimérica, com obtenção de polímeros solúveis de menor dimensão;
- Polímeros solúveis em meio aquoso, insolubilizados pela presença de ligações cruzadas biodegradáveis.⁽¹⁶⁾

A solubilidade apresentada pela substância activa vai condicionar o processo de libertação do fármaco, sendo que fármacos de elevada solubilidade apresentam como mecanismo preferencial de libertação, a difusão através da camada gelificada. No caso de fármacos de baixa solubilidade, o processo de libertação do sistema é controlado pela taxa de erosão da camada gelificante do polímero.

Uma vez mais, está explícito que é fundamental o conhecimento destes fenómenos de erosão/degradação dos polímeros, de modo a assegurar o desenho de um sistema de libertação adequado ao pretendido.

Vários são os sistemas farmacêuticos que recorrem a processos de **activação** de modo a permitirem a libertação da substância activa.

São diversas as estratégias utilizadas, as quais vão estão descritas em maior detalhe no item “1.2.3.2 – Sistemas de libertação modelados por um mecanismo de activação (*Activation-modulated drug delivery systems*)”.

1.2.3 Sistemas Farmacêuticos de libertação modificada

O correcto desenvolvimento de sistemas farmacêuticos de libertação modificada está dependente do conhecimento profundo sobre os mecanismos implicados na libertação da substância activa destes sistemas. Estes mecanismos podem actuar quer de uma forma isolada, quer em conjunto.

Estão igualmente descritos diferentes processos de classificação dos sistemas farmacêuticos de libertação modificada. Um modo de classificação possível para estes sistemas, que tem por base os vários desenvolvimentos técnicos observados nos sistemas farmacêuticos de libertação modificada, o qual poderá ser descrito da seguinte forma (Figura 2):

- Sistemas de libertação com taxas pré-programadas (*Rate-preprogrammed drug delivery systems*);
- Sistemas de libertação modelados por um mecanismo de activação (*Activation-modulated drug delivery systems*);
- Sistemas de libertação regulados por um mecanismo de retro-acção (*Feedback-regulated drug delivery systems*);
- Sistemas de libertação *in situ* (*Site-targeting drug delivery systems*).^(9; 17-19)

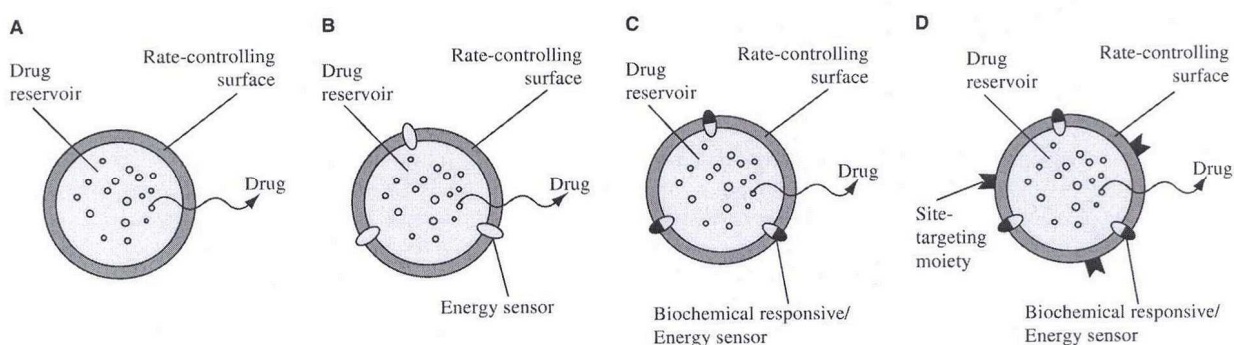


Figura 2- Representação das 4 classes principais de sistemas de libertação modificada: (A) - Sistemas de libertação com taxas pré-programadas; (B) - Sistemas de libertação modelados por um mecanismo de activação; (C) - Sistemas de libertação regulados por um mecanismo de retro-acção; (D) - Sistemas de libertação *in situ*.⁽⁹⁾

1.2.3.1 Sistemas de libertação com taxas pré-programadas (*Rate-preprogrammed drug delivery systems*)

Tal como o nome indica, a libertação do fármaco nestes sistemas decorre a uma taxa de libertação pré-determinada. Este facto é alcançado mediante a utilização de um sistema apropriado que controla a difusão molecular do fármaco na e/ou através da barreira que compõe ou envolve o sistema.

Este tipo de sistemas de libertação podem ser divididos em:

- Sistemas de libertação controlados pela permeabilidade de uma membrana polimérica (*Polymer membrane permeation-controlled drug delivery systems*);
- Sistemas de libertação controlados pela difusão de uma matriz polimérica (*Polymer matrix diffusion-controlled drug delivery systems*);
- Libertação do fármaco controlado por um sistema polimérico híbrido (*Polymer (membrane/matrix) hybrid-type drug delivery systems*);
- Sistemas de libertação controlados pela partição de micro-reservatórios (*Microreservoir partition-controlled drug delivery systems*).

Os **sistemas de libertação controlados pela permeabilidade de uma membrana polimérica** são constituídos por um reservatório destinado ao fármaco, o qual é revestido por uma membrana polimérica que tem a função do controle da taxa de libertação da substância activa. (Figura 3) ⁽²⁰⁾

Este reservatório pode conter formulações constituídas por partículas sólidas, soluções concentradas ou dispersões sólidas de partículas.

Relativamente à natureza da membrana polimérica, esta pode ser constituída por um material não poroso, microporoso ou apresentando uma permeabilidade limitada.

A libertação da substância activa através da membrana polimérica é controlada pelos seguintes factores:

- Coeficiente de partilha e difusibilidade da substância activa;
- Espessura da membrana polimérica.

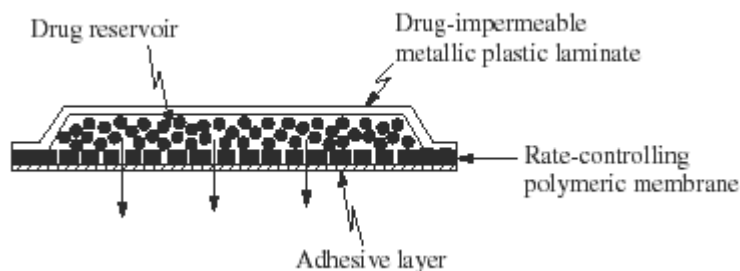


Figura 3- Representação de um sistema de liberação controlada pela permeabilidade de uma membrana polimérica ⁽⁹⁾.

Em **sistemas de liberação controlados pela difusão de uma matriz polimérica**, o reservatório que alberga a substância activa vai ser obtido pela dispersão das partículas do fármaco numa matriz de natureza hidrófila ou lipófila. (Figura 4)

A dispersão do fármaco na matriz polimérica pode ocorrer do seguinte modo:

- Mistura do fármaco com o polímero num estado semi-sólido ou viscoso, seguido de um processo de *crosslinking* das cadeias poliméricas;
- Mistura do fármaco com o polímero fundido, seguido de um processo de moldagem ou extrusão dos complexos formados;
- Dissolução do fármaco e do polímero num solvente comum, seguindo um processo de evaporação do solvente pela aplicação de temperatura e/ou vácuo. Segue-se um processo de moldagem ou extrusão dos complexos formados. ⁽⁹⁾

A liberação da substância activa neste sistema de liberação modificada é controlada pelos seguintes factores:

- Quantidade e solubilidade do polímero presente na formulação;
- Difusibilidade do fármaco na matriz polimérica.

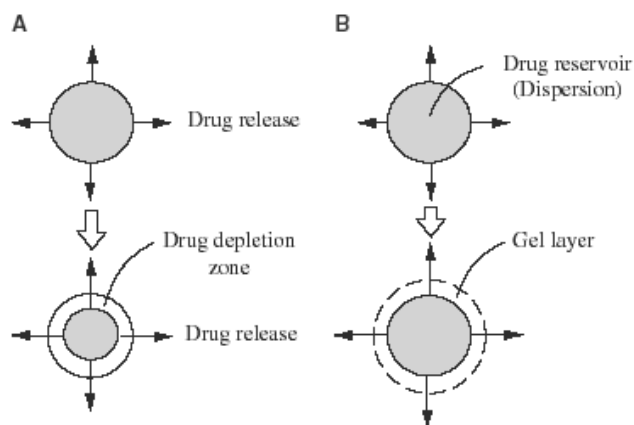


Figura 4- Representação de um sistema de liberação controlada pela difusão através de uma membrana polimérica. (A) – Sistema matricial lipófilo com uma zona de depleção do fármaco; (B) – Sistema matricial hidrófilo, com a formação de uma camada intumescida, a camada gelificante, através da qual ocorre a liberação do fármaco. ⁽⁹⁾

Os sistemas matriciais hidrófilos apresentam uma grande predominância relativamente aos seus congêneres de natureza lipófila.

A liberação do fármaco destas matrizes resulta das interações verificadas entre a água, os polímeros e a substância activa. A activação destes sistemas inicia-se pela penetração da água no sistema matricial com o intumescimento do polímero. Aliás, a presença de água permite diminuir a temperatura de transição vítrea do polímero, de um estado vítreo para um estado maleável com a formação de uma camada gelificante que envolve o sistema (no caso da Hidroxipropilmetilcelulose, verifica-se um decréscimo da temperatura de transição vítrea de 184°C para 37°C). O fenómeno de relaxamento do polímero permite que ocorram com maior facilidade fenómenos de difusão da substância activa a partir do sistema matricial.

Inicialmente, a taxa de penetração de água no sistema matricial é muito superior à taxa de desintegração/dissolução das cadeias poliméricas, ocorrendo a formação da já referida camada gelificante. Com a formação desta camada verifica-se um intumescimento do sistema matricial, o que origina um aumento na distância de difusão da água, que resulta numa redução da taxa de penetração de água no sistema matricial. Com o decorrer do tempo, observa-se inclusive uma equivalência entre a taxa de penetração de água com a taxa de desintegração/dissolução das cadeias poliméricas, não se verificando pois alterações ao nível da espessura da camada gelificante. ⁽²¹⁾

A velocidade de difusão de um fármaco a partir de um sistema matricial hidrófilo está dependente da dissolução da substância activa no meio, bem como da velocidade de erosão da matriz que compõe o sistema. São estes dois processos, que actuando em conjunto vão ser responsáveis por controlar a libertação da substância activa do sistema matricial, mediante uma acção que vai afectar o gradiente de concentração do fármaco na camada gelificante.

É importante referir que a solubilidade dos fármacos vai influenciar o mecanismo pelo qual são libertados do sistema matricial, sendo que fármacos com elevada solubilidade são difundidos do sistema matricial fundamentalmente por um mecanismo de difusão, enquanto que substâncias activas com menor solubilidade, o fenómeno da erosão da matriz é o factor que apresenta uma decisiva influência no processo de libertação do fármaco.

Os sistemas matriciais lipófilos são compostos por substâncias de base lipídica (ex. cera de carnaúba), as quais por acção dos fluídos intestinais provocam a libertação do fármaco para o meio por fenómenos de erosão e difusão na matriz. Estas matrizes apresentam um certo grau de porosidade que possibilita a penetração de meio no sistema matricial, com a consequente dissolução e difusão do fármaco no mesmo. Em simultâneo, verifica-se uma erosão gradual da matriz por acção de processos como a lipólise enzimática, hidrólise simples, solubilização ou ionização.

Este facto leva a afirmar que a taxa de libertação do fármaco num sistema matricial lipófilo está dependente, em larga escala, da composição do meio de dissolução. Ou seja, no caso de um sistema de libertação modificada administrado por via oral, os fluídos digestivos apresentam um papel determinante no processo de libertação, sendo que uma alteração no conteúdo enzimático ou no pH podem causar diferenças na velocidade e na extensão da libertação da substância activa do sistema matricial.

Para além deste facto, é possível enunciar mais problemas relacionados com a taxa de cedência do fármaco, resultante do facto de que os compostos lípidicos têm tendência com o tempo, mesmo em condições normais de acondicionamento, a sofrerem transições polimórficas que levam ao seu endurecimento.⁽²²⁾

As situações referidas anteriormente demonstram algumas das limitações que os sistemas matriciais de natureza lipófila apresentam, apesar de constituírem uma alternativa interessante às matrizes hidrófilas.

A vantagem da utilização de sistemas cuja **libertação do fármaco é controlado por um sistema polimérico híbrido** é que estes permitem combinar uma liberação da substância activa a uma taxa constante, através da utilização de membranas poliméricas, com uma superioridade mecânica com elevada robustez evidenciado por um sistema matricial polimérico. (Figura 5) ⁽⁹⁾

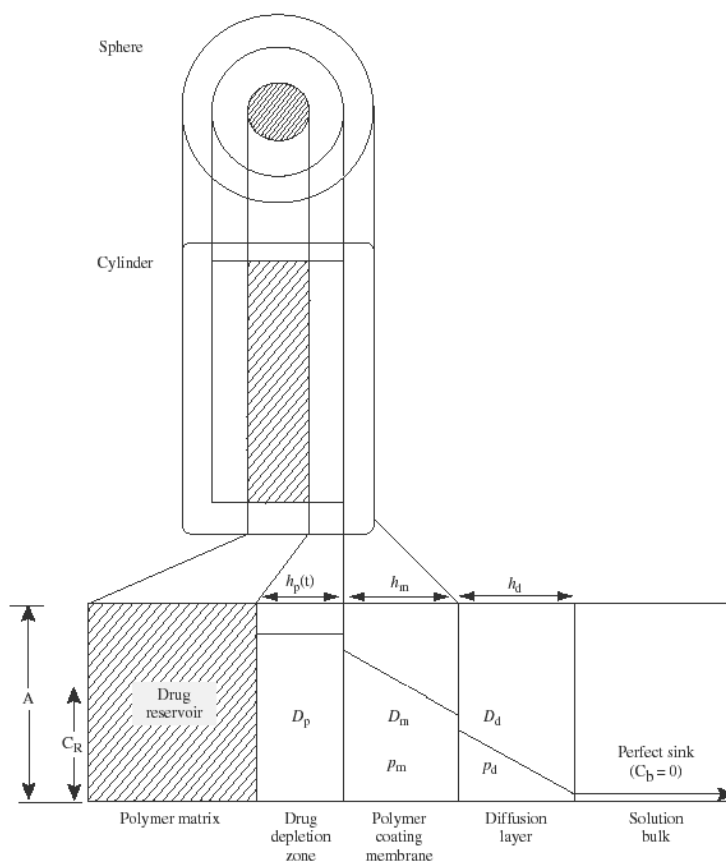


Figura 5- Representação de um sistema de libertação controlado por um sistema polimérico híbrido. ⁽⁹⁾

Os **sistemas de libertação controlados pela partição de micro-reservatórios** baseiam-se na formação de reservatórios microscópicos, os quais são obtidos mediante a aplicação de uma técnica de elevada energia numa dispersão de partículas sólidas da substância activa contidas numa solução aquosa composta por um polímero hidrosolúvel, como é o caso do polietilenoglicol. ^(23; 24)

Este tipo de sistema é caracterizado pela grande versatilidade apresentada, podendo ser obtido por técnicas de moldagem ou extrusão em diferentes tamanhos e formas. Pode inclusive

ser revestido por um polímero biocompatível, de modo a modificar o mecanismo e a taxa de libertação da substância activa. (Figura 6) ⁽⁹⁾

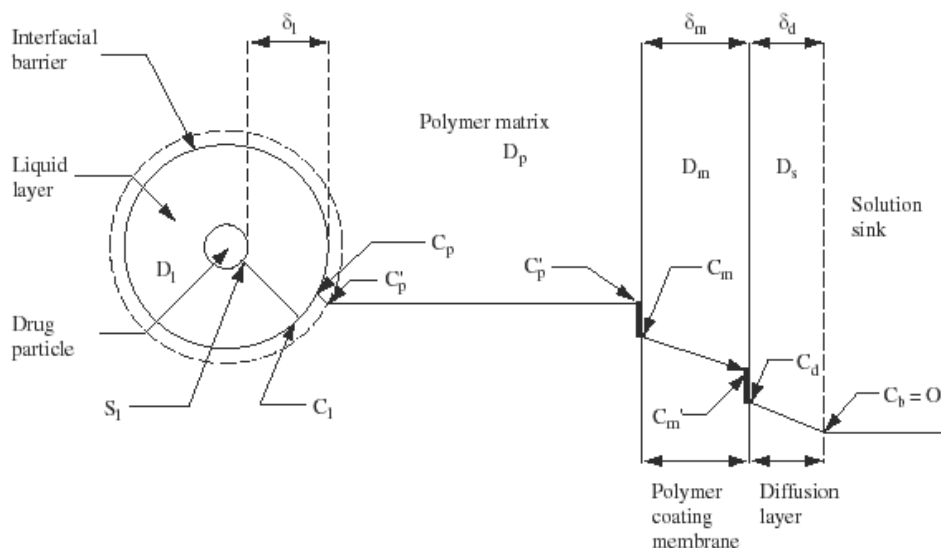


Figura 6- Representação de um sistema de libertação controlado pela partição de micro-reservatórios. ⁽⁹⁾

1.2.3.2 Sistemas de libertação modelados por um mecanismo de activação (*Activation-modulated drug delivery systems*)

A libertação da substância activa nestes sistemas é conseguida mediante a utilização de processos físicos, químicos e bioquímicos ou através da aplicação de um estímulo energético externo. ⁽⁹⁾

Estes sistemas podem ser classificados do seguinte modo:

- Activação por processos físicos
 - Sistemas activados por acção da pressão osmótica;
 - Sistemas activados por acção da pressão hidrodinâmica;
 - Sistemas activados por acção da pressão de vapor;
 - Sistemas activados por acção de uma força mecânica;
 - Sistemas activados por acção de uma força magnética;
 - Sistemas activados por acção da sonoforese;

- Sistemas activados por acção da iontoforese;
- Sistemas activados por hidratação;
- Activação por processos químicos
 - Sistemas activados por acção do pH;
 - Sistemas activados pela acção de iões;
 - Sistemas activados por hidrólise;
- Activação por processos bioquímicos
 - Sistemas activados por acção enzimática;
 - Sistemas activados por acção bioquímica.

Irei em seguida descrever pormenorizadamente cada um destes sistemas de libertação modificada.

Os **sistemas activados por acção da pressão osmótica** são compostos por um ou mais reservatórios e uma membrana semi-permeável. Esta membrana semi-permeável é constituída por um ou mais pequenos orifícios, os quais permitem controlar a libertação da substância activa a partir deste tipo de sistema farmacêutico. Estes pequenos orifícios podem ser realizados por exemplo, através da acção de um laser. O fármaco presente no interior do reservatório é libertado mediante a acção de um gradiente de elevada pressão osmótica que proporciona a entrada de água no sistema e a consequente libertação de fármaco. ⁽⁹⁾

A libertação da substância activa neste sistema de libertação modificada é controlada pelos seguintes factores:

- Gradiente de pressão osmótica;
- Permeabilidade aquosa da membrana semi-permeável;
- Dimensão do(s) orifício(s);
- Área superficial efectiva da membrana semi-permeável.

Os **sistemas activados por acção da pressão hidrodinâmica** vão actuar de modo similar aos sistemas activados por acção da pressão osmótica, sendo que neste caso é a pressão hidrodinâmica a responsável pela activação da libertação da substância activa. ⁽²⁵⁾

A libertação do fármaco ocorre por intermédio de um orifício existente no sistema, o qual é composto por um polímero hidrófilo. ⁽²⁶⁾

O controlo da libertação da substância activa neste sistema de libertação modificada é mediado por diversos factores entre os quais o gradiente de pressão hidrodinâmica e a área superficial do orifício existente no sistema farmacêutico pelo qual é libertado o fármaco.

Os **sistemas activados por acção da pressão de vapor**, tal como a designação indica, vão ser activados pela pressão de vapor de um fluído, habitualmente um fluorocarboneto, que à temperatura corporal vai volatilizar e originar uma pressão no compartimento onde se encontra a substância activa, provocando a sua libertação através de canículas. (Figura 7) ^(17;18; 27)

A taxa de libertação da substância activa a partir destes sistemas é controlado por diversos factores, nomeadamente o diferencial de pressão de vapor, a viscosidade da formulação e o comprimento/diâmetro das canículas.

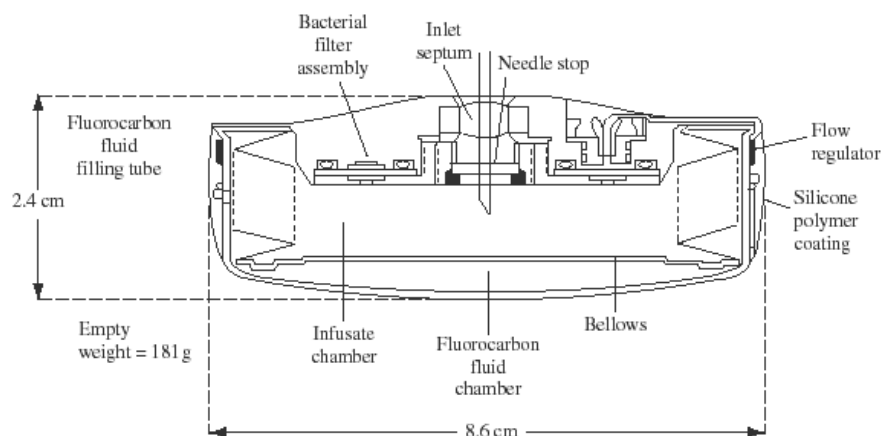


Figura 7- Representação de um sistema cuja activação é por acção da pressão de vapor. ⁽⁹⁾

A libertação da substância activa em **sistemas activados por acção de uma força mecânica**, decorre da acção de uma bomba mecânica, a qual permite a administração de uma dosagem precisa, reprodutível e independente da duração e força aplicadas durante a activação. ⁽⁹⁾

A utilização de polímeros em sistemas de libertação modificada contendo macro moléculas como é o caso dos péptidos, originam baixas taxas de libertação. Esta limitação pode ser ultrapassada pela conjugação a um sistema matricial polimérico, um processo de activação por acção de uma força magnética.

Estes **sistemas activados por acção de uma força magnética** resultam assim da acção de um campo electromagnético externo, que origina a vibração de um magneto que maximiza a libertação da substância activa através do polímero. ⁽²⁸⁾

A libertação da substância activa em **sistemas activados por acção da sonoforese** resulta da activação pela acção da energia de ultra-sons que originam a libertação do fármaco a partir de uma matriz bioerodível ou não. ^(29; 30)

Em **sistemas activados por acção da iontoforese**, o fármaco é libertado pela acção de uma corrente eléctrica, a qual também é passível de modelar a libertação do fármaco. Os princípios de funcionamento deste tipo de sistema assemelham-se um pouco aos princípios de funcionamento da difusão passiva, ou seja, a corrente eléctrica apresenta um paralelismo com o gradiente de concentração. Este sistema tem sido utilizado para a veiculação de péptidos por via transdérmica. ⁽³¹⁾

Em **sistemas activados por hidratação**, o reservatório que contém a substância activa é composto por um polímero hidrófilo. A activação deste sistema é obtida pela hidratação e intumescimento deste polímero, o qual também é responsável pela modelação da libertação do fármaco. (Figura 8)

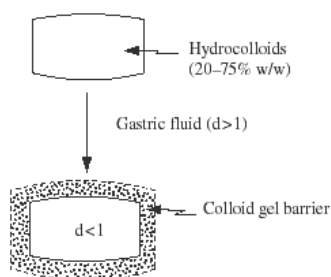


Figura 8- Representação de um sistema cuja activação ocorre por acção da hidratação de um polímero. ⁽⁹⁾

Os **sistemas activados por acção do pH** são utilizados fundamentalmente no caso de substâncias activas que sejam irritantes para a mucosa gástrica, ou na situação, em que o fármaco é degradado por acção dos fluidos gástricos. ⁽²⁵⁾

Estes sistemas são considerados como gastro-resistentes, uma vez que só ocorre a libertação do fármaco ao nível do tracto intestinal, quando o pH do meio é básico. Estes sistemas baseiam-se no revestimento de um núcleo contendo a substância activa por uma combinação de dois polímeros com diferentes solubilidades para os fluidos intestinais. Um polímero insolúvel, como é o caso da etilcelulose (EC) e um polímero solúvel nos fluidos intestinais, como é o exemplo da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). A combinação dos mesmos permite formar uma película que apresenta alguma resistência a pH ácidos ($\text{pH} < 3$) existentes ao nível gástrico, capazes de sustentar a libertação de uma substância activa durante o tempo de permanência a nível gástrico (esvaziamento gástrico).

Após o esvaziamento gástrico, o sistema farmacêutico passa então para o tracto intestinal, no qual vai ocorrer a dissolução do hidroxipropilmetilcelulose, por acção dos fluidos intestinais ($\text{pH} > 7,5$) originando microporos na superfície da membrana de revestimento. (Figura 9)

A substância activa vai ser libertada, de forma controlada, tendo em consideração a difusão do fármacos por intermédio dos poros e a dissolução do mesmo no núcleo.

A taxa de libertação do fármaco a partir deste sistema pode ser ajustada através do ajuste da relação das quantidades de polímeros utilizados no revestimento gastro-resistente.

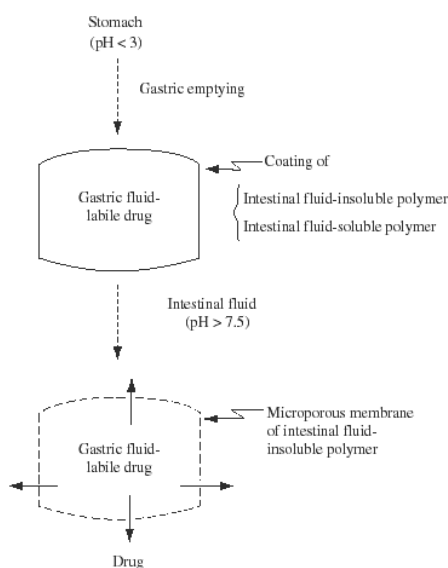


Figura 9- Representação de um sistema cuja activação é por acção do pH. ⁽⁹⁾

De modo a modificar a libertação em fármacos ionizáveis ou constituídos por iões foi desenvolvido um **sistema activado pela acção de iões**. Tendo em consideração que o fluído gastrointestinal apresenta um nível de iões moderadamente constante, é expectável que a libertação do fármaco a partir deste sistema seja mantido a uma taxa constante devido à acção dos iões. ⁽²⁵⁾

O processo de preparação deste tipo de sistema inclui uma etapa de complexação do fármaco ionizável por intermédio de uma resina de troca iónica. O complexo formado vai ser tratado com um agente impregnante, como é o caso do polietilenoglicol 4000, que reduz a capacidade de intumescimento dos complexos na presença de um meio aquoso. Por fim, é aplicado um agente insolúvel mas permeável em meio aquoso nomeadamente, a EC, a qual vai actuar como barreira e modelar a libertação da substância activa neste tipo de sistema.

Os iões existentes ao nível do tracto gastrointestinal vão interagir com o complexo fármaco-resina formado, activando a dissociação e libertação da substância activa. (Figura 10)

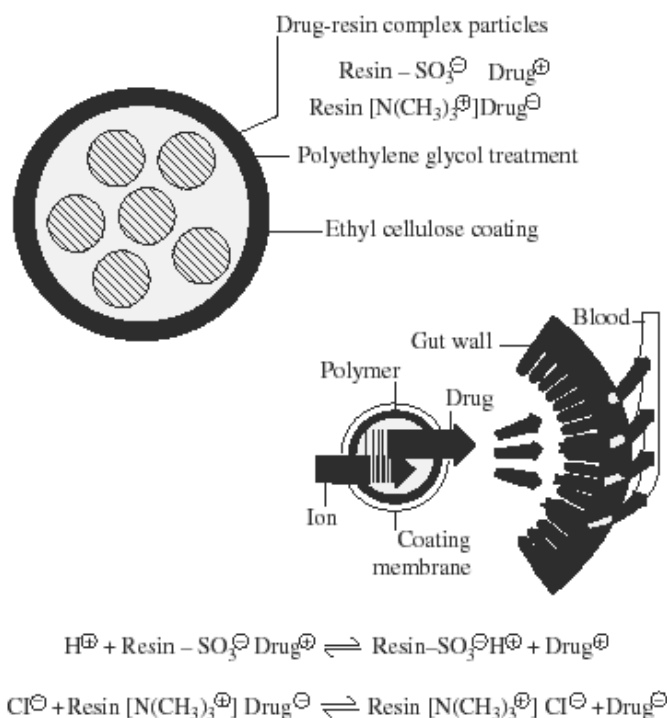


Figura 10– Figura representativa de um sistema de libertação controlada cuja activação é resultante da acção de iões. ⁽⁹⁾

Os **sistemas activados por hidrólise** são preparados com recurso a um polímero bioerodível ou biodegradável, como é o caso do polilactato.

A libertação da substância activa é activada por processos de hidrólise das cadeias do polímero, sendo que a taxa de libertação do fármaco vai ser modelada pela taxa de degradação das cadeias do polímero que constituem este sistema. (Figura 11) ⁽³²⁾

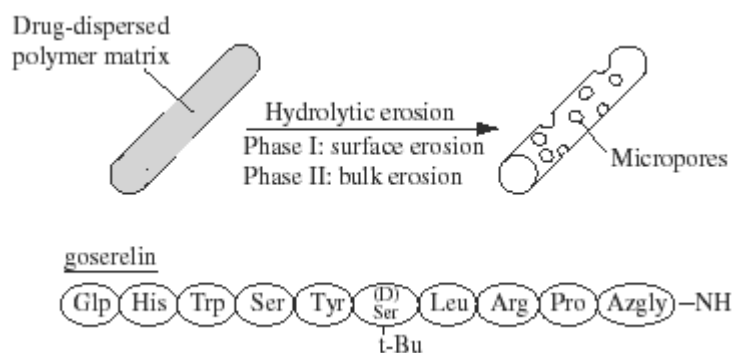


Figura 11– Figura representativa de um sistema de libertação controlada cuja activação ocorre por hidrólise das cadeias. ⁽⁹⁾

À semelhança dos sistemas activados por um processo de hidrólise, também os **sistemas activados por acção enzimática** são constituídos por biopolímeros, como é o caso da albumina.

Uma vez mais, é um mecanismo de hidrólise, mas neste caso enzimática, o responsável pela libertação da substância activa por um enzima específico no tecido/órgão alvo.

Este tipo de sistema apresenta um elevado direccionamento para o tecido/órgão alvo, optimizando a dosagem ideal de fármaco, reduzindo possíveis efeitos adversos. ⁽³³⁻³⁵⁾

1.2.3.3 Sistemas de libertação regulados por um mecanismo de retro-acção (*Feedback-regulated drug delivery systems*)

Este tipo de sistemas de libertação modificada caracterizam-se pela libertação da substância activa apenas na presença de um agente biológico existente no tecido/órgão alvo, por um mecanismo de retro-acção. A taxa de libertação de fármaco destes sistemas está directamente dependente da quantidade existente destes agentes biológicos.

Este tipo de sistemas de libertação podem ser divididos em:

- Sistemas de libertação regulados por um mecanismo de bioerosão (*Bioerosion.regulated drug delivery systems*);
- Sistemas de libertação de bioresposta (*Bioresponsive drug delivery systems*);
- Sistemas de libertação auto-reguláveis (*Sef-regulating drug delivery systems*). ⁽⁹⁾

Heller e Trescony (1979) ⁽³⁶⁾ desenvolveram um sistema que se baseia na dispersão do fármaco a administrar numa matriz polimérica, com a particularidade de ser revestido com uma camada de urease imobilizada.

Este sistema trata-se de um exemplo de um **sistema de libertação regulado por um mecanismo de bioerosão** pois permite que na presença de ureia, a urease imobilizada na camada exterior do sistema vá metabolizar este composto em amónia, provocando um aumento do pH a nível local, o qual vai originar uma rápida degradação da matriz polimérica e a consequente libertação da substância activa. (Figura 12)

É contudo de realçar que a um pH neutro, verifica-se uma erosão muito lenta da matriz polimérica.

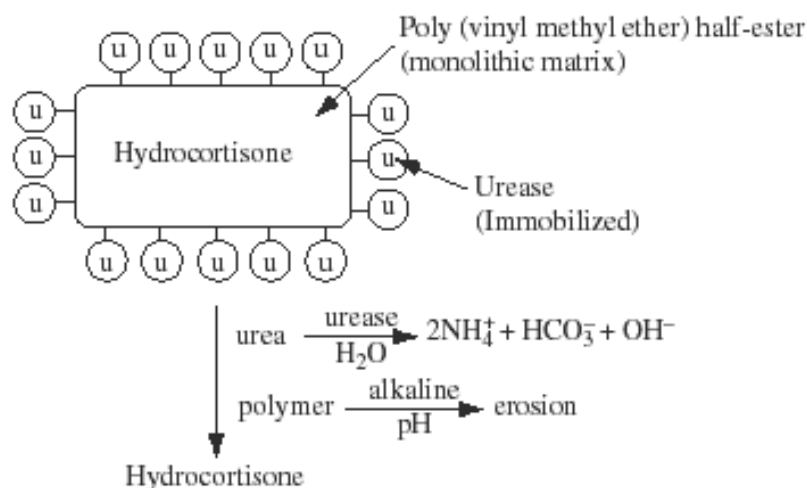


Figura 12- Representação de um sistema cuja libertação do fármaco é controlada pela acção de um mecanismo de bioerosão, neste caso, pela amónia. ⁽⁹⁾

Horbett *et al.* (1984) ⁽³⁷⁾ desenvolveram um sistema de libertação modificada composto por um reservatório que contém a substância activa, a qual é libertada por intermédio de uma membrana cuja permeabilidade para o fármaco é influenciada pela concentração de agente bioquímico existente no local de acção. Trata-se de um **sistema de libertação de bioresposta**. (Figura 13)

Um exemplo típico deste tipo de sistema de libertação modificada é o da libertação de insulina na presença de glucose. O sistema consiste num reservatório de insulina com uma membrana de hidrogel contendo grupos NR_2 e o enzima glucose oxidase. Na presença de glucose, a glucose oxidase transforma a glucose em ácido glucónico provocando a protonação dos grupos NR_2 em NR_2H^+ com a expansão do hidrogel e a libertação da insulina. Numa solução alcalina, os grupos NR_2 estão no estado neutro, não existindo a expansão da membrana e a consequente libertação de insulina.

A libertação de insulina é directamente proporcional à quantidade de glucose existente no local de acção.

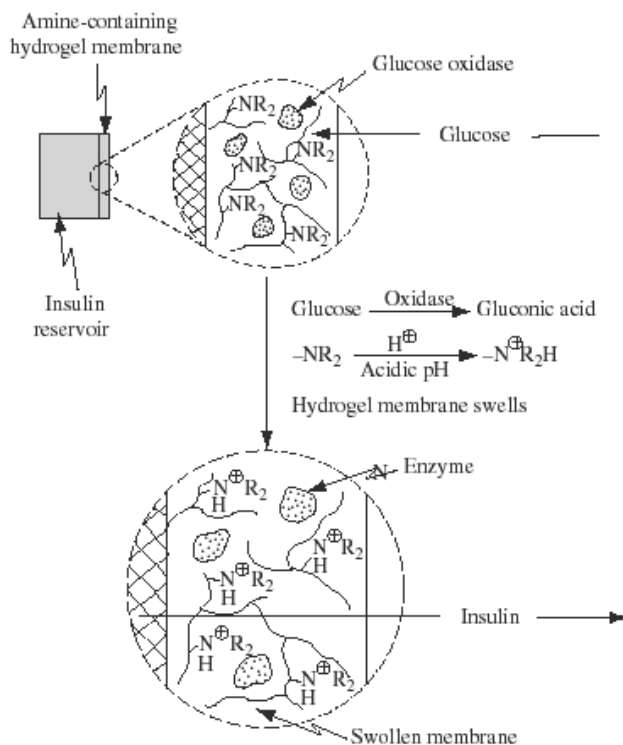


Figura 13- Representação de um sistema de liberação de bioresposta. ⁽⁹⁾

Kim *et al.* (1983) ⁽³⁸⁾ desenvolveram um sistema em que a liberação do fármaco só ocorre a quando da activação de um local ligação próprio, que padece de fenómenos de reversibilidade e competição pelo local, dando origem a fenómenos de auto-regulação. Este tipo de sistema são designados por **sistemas de liberação auto-reguláveis**.

À semelhança dos sistemas de bioresposta, também estes são compostos por uma membrana cuja permeabilidade à substância activa é influenciada por um agente bioquímico existente no local de acção.

Um exemplo deste tipo de sistema é igualmente o da insulina, no qual são formados complexos com um açúcar e a lecitina. A glucose existente no sangue vai ser difundida para o interior do sistema de liberação modificada, competindo com a lecitina pelo local de ligação ao complexo. Como a glucose apresenta um maior afinidade, ocorre a substituição da lecitina por glucose e a consequente liberação dos complexos insulina-açúcar através da membrana semi-permeável. ⁽³⁹⁾

1.2.3.4 Sistemas de libertação *in situ* (*Site-targeting drug delivery systems*)

A maioria dos sistemas de libertação modificada são desenhados com o objectivo de modificar a cinética de libertação de uma substância activa, no entanto, o transporte do fármaco até ao local de acção não é, em larga medida, controlado.

O controlo da libertação e do transporte da substância activa desde a forma farmacêutica até ao local de acção é o expoente máximo de um medicamento em termos de eficácia e de segurança.

Como tal, Ringsdorf (1978) ⁽⁴⁰⁾ propôs um sistema de libertação *in situ* (Figura 14) composto por 3 processos distintos:

- Existência de um grupo funcional específico que permita o direccionamento da farmacêutica para o órgão/tecido alvo;
- Existência de um agente específico que efectue o transporte do fármaco do sistema farmacêutico para o órgão/tecido alvo;
- Existência de complexos covalentes cujas ligações só são quebradas por acção de enzimas específicas existentes no órgão/tecido alvo.

Estes sistemas, pela elevada especificidade, requerem um elevado conhecimento do processo fisiológico, bioquímico e farmacológico inerente à acção do fármaco no órgão/tecido alvo.

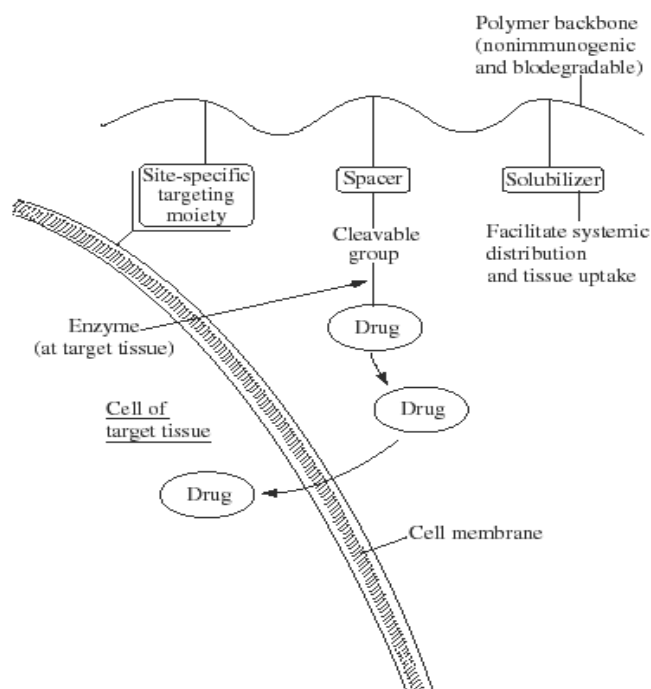


Figura 14– Figura representativa de um sistema de liberação *in situ*.⁽⁹⁾

1.3 Uso de polímeros no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada

Os polímeros são substâncias que devido às suas características se tornam muito vantajosos na construção de formas farmacêuticas de liberação modificada. Estes compostos não requerem o uso de técnicas muito específicas, utilizando processos clássicos e de uso comum na indústria farmacêutica.

Deste modo, a substância activa pode ser facilmente misturada, dissolvida ou dispersa em polímeros, formando assim um sistema matricial, à semelhança do que é realizado na presente tese.

No entanto, também é possível utilizar os polímeros na obtenção de sistemas reservatórios. Neste caso, o polímero vai revestir e envolver o núcleo, tendo em consideração que o filme obtido terá que ser suficientemente robusto de modo a manter a sua continuidade pelas diversas operações ao qual é sujeito.

1.3.1 Propriedades dos polímeros que permitem a modificação da libertação de uma substância activa

Tendo em conta que a administração oral de fármacos se baseia em princípios como a difusão, a dissolução e a permeabilidade, o conhecimento destas variáveis para uma determinada substância activa é fundamental a fim de definir parâmetros, como a taxa de libertação.⁽⁴¹⁾

É fundamental, durante a etapa de desenvolvimento de uma forma farmacêutica de libertação modificada, um processo de selecção e investigação de polímeros com parâmetros de **solubilidade** adequados e compatíveis com os solventes a utilizar no sistema polimérico.

Este processo é importante uma vez que a adição de solventes a um polímero pode provocar uma alteração das forças intermoleculares dos polímeros, resultando numa modificação das propriedades físicas apresentadas pelos mesmos e por conseguinte, uma alteração na taxa de libertação de um fármaco a partir de um sistema polimérico.

A **difusibilidade** de uma substância não é mais do que as limitações geométricas apresentadas por essa substância em difusão quando atravessa uma membrana polimérica. Em termos gerais, a difusibilidade para uma substância vai aumentar quando a relação entre as dimensões da substância em difusão e o volume de polímero livre aumenta.

Na Tabela 1 são apresentados diversos factores e a forma como estes afectam a difusibilidade de uma substância num sistema polimérico.⁽⁴²⁾

Tabela 1– Factores que afectam a difusibilidade de uma substância activa num sistema polimérico⁽⁴²⁾

Incremento do factor	Efeito na difusibilidade
Copolimerização	Aumenta
Cristalinidade do polímero	Reduz
Forças intermoleculares	Reduz
Massa molecular da substância a difundir	Reduz
Mobilidade segmental	Aumenta
Plasticidade	Aumenta
Temperatura	Aumenta
Transição vítrea	Reduz

1.3.2 Considerações sobre a estrutura e as características dos polímeros

O mecanismo pelo qual decorre a libertação de uma substância activa é largamente influenciado pela estrutura do polímero utilizado no sistema de libertação modificada. Aliás, o grau de porosidade do polímero é preponderante na taxa de libertação do fármaco, sendo que quanto maior for a porosidade, maior será a taxa de libertação.⁽⁴³⁾

A difusibilidade é igualmente afectada por outros parâmetros como o grau de intumescimento, a massa molecular das reticulações ou o grau de cristalinidade do polímero.

Por seu lado, o intumescimento e o processo de dissolução/erosão do polímero são igualmente fundamentais no processo de libertação do fármaco do sistema polimérico. O processo de intumescimento do polímero é uma etapa crítica para o processo de libertação da substância activa, sendo que só a correcta hidratação do polímero vai impedir a desagregação prematura do sistema matricial, com a formação de uma camada gelificante que envolve o sistema matricial, proporcionando a libertação desejada do fármaco.

A taxa de libertação de um fármaco a partir de um sistema polimérico vai ser afectada igualmente por outros parâmetros como o grau de viscosidade do polímero, a quantidade de polímero utilizada na formulação ou mesmo o tamanho de partícula apresentada pelo polímero. Estes factores vão ser desenvolvidos em maior detalhe no ponto “1.3.3.2 - Factores que afectam a libertação de uma substância activa a partir de um sistema matricial contendo HPMC”.

Higuchi (1961)⁽⁴⁴⁾ estabelece que a taxa de libertação de um fármaco uniformemente distribuído numa matriz polimérica é directamente proporcional à área superficial apresentada por esse sistema matricial. Posteriormente, Lapidus e Lordi (1968)⁽⁴⁵⁾ realizam uma modificação à equação de Higuchi de modo a descreverem a libertação controlada de um fármaco solúvel num sistema matricial. Esta equação estipula que a libertação da substância activa é proporcional à relação área superficial/volume existente na forma farmacêutica para libertação. A Figura 15 mostra efectivamente que a manutenção da relação área superficial/volume permite a obtenção de perfis de dissolução similares em comprimidos de diferentes tamanhos.

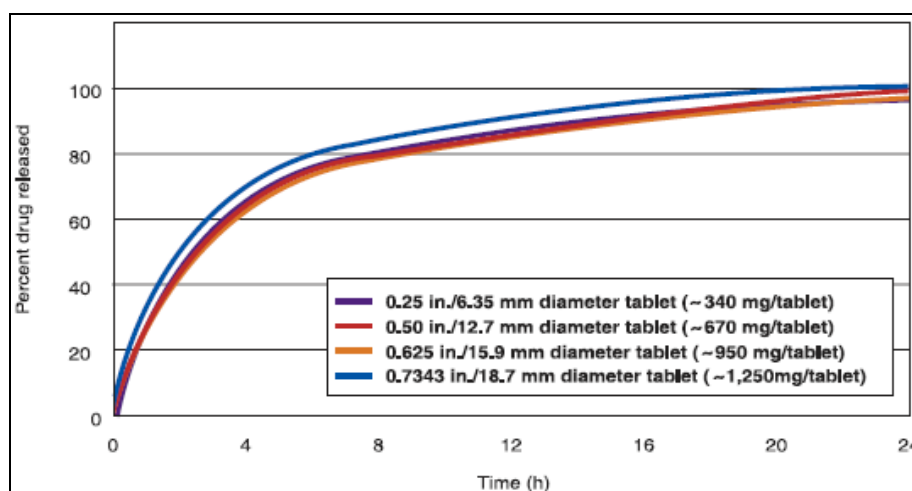


Figura 15– Efeito da manutenção da relação área superficial/volume na libertação de hidrocloreto de prometazina (20% Methocel K4M, 2% hidrocloreto de prometazina, 77,5% lactose, 0,5% estearato de magnésio) ⁽⁴⁶⁾

1.3.3 Hidroxipropilmetilcelulose

Os éteres de celulose são polímeros hidrófilos largamente utilizados na indústria farmacêutica como agentes ligantes, espessantes, lubrificantes ou emulsificantes. No entanto é a sua aplicação como agente regulador da libertação de um fármaco que é o objecto de estudo na presente tese.

A utilização destes polímeros hidrófilos em sistemas de libertação controlada apresentam algumas vantagens, nomeadamente:

- Polímero de natureza não iónica, caracterizando-se por assegurar uma libertação adequada da substância activa da forma farmacêutica numa gama elevada de valores de pH. Este facto é deveras importante numa forma farmacêutica de libertação controlada administrada por via oral, devido à elevada gama de valores de pH existentes ao nível do tracto gastro-intestinal, estando assim assegurada uma libertação adequada da substância activa em toda a extensão;
- A utilização destes polímeros na formulação de sistemas de libertação controlada não requer a utilização de processos de fabrico específicos, podendo ser utilizados processos clássicos de produção utilizando métodos convencionais de compressão

directa ou granulação a húmido/seco, sem necessidade da aquisição de equipamentos específicos;

- Uma vez que a efectividade destes sistemas matriciais já se encontra sobejamente conhecida no “*state of the art*”, e dado que os processos utilizados são de uso comum na indústria farmacêutica, possibilita que o tempo e o custo de desenvolvimento destas formas farmacêuticas possam ser reduzidos, assim como os processos de aprovação por parte das autoridades regulamentares;
- Estes polímeros apresentam uma elevada compatibilidade com diversas substâncias activas, nomeadamente no que respeita à sua solubilidade e quantidade. A sua tolerabilidade é igualmente elevada no que toca aos excipientes passíveis de serem utilizados;
- A utilização dos éteres de celulose em sistemas de libertação controlada permite a obtenção de uma libertação consistente e reprodutível da substância activa, ao contrário de variações verificadas em polímeros como a goma guar ou outros extractos botânicos.

A hidroxipropilmetilcelulose é um polímero largamente utilizado na indústria farmacêutica, em formas farmacêuticas orais e de uso tópico. ⁽⁴⁷⁾ É inclusive o polímero hidrófilo mais utilizado no desenvolvimento de sistemas de libertação modificada derivado às suas características de intumescência e gelificação que permitem modular a libertação de fármacos.

Dependendo da solubilidade da substância activa e do perfil de libertação pretendido, é possível utilizar diferentes concentrações e/ou graus de substituição de HPMC, alterando a libertação do fármaco de acordo com o desejado.

Está descrito na literatura como sendo um excipiente não irritante e não tóxico, sendo de realçar que o seu consumo excessivo pode contudo causar efeitos laxativos. ⁽⁴⁸⁾ A Organização Mundial de Saúde (OMS) não define uma toma máxima diária, uma vez que os níveis ingeridos diariamente não representam riscos para a saúde. ⁽⁴⁹⁾

A HPMC apresenta diferentes designações comerciais, sendo que a mais representativa é o Methocel[®], comercializado pela The Dow Chemical Company[®], e por isso a utilizada no desenvolvimento da presente tese.

Os vários tipos de Methocel[®] existentes para comercialização apresentam propriedades físico-químicas distintas, as quais são afectadas pelos seguintes factores:

- Teor em grupos metoxilo;
- Teor em grupos hidroxipropilo;
- Grau de polimerização.

Com base nestes factores foram estabelecidos 4 tipos de Methocel[®], que variam entre si no teor em grupos metoxilo e hidroxipropilo (Tabela 2 e Figura 16).

Tabela 2– Graus de substituição existentes para o Methocel[®]. ⁽⁴⁶⁾

Tipo	Teor em grupos metoxilo (%)	Teor em grupos hidroxipropilo (%)
A	27 a 31	---
E	28 a 30	7 a 12
F	27 a 30	4 a 7
K	19 a 24	7 a 12

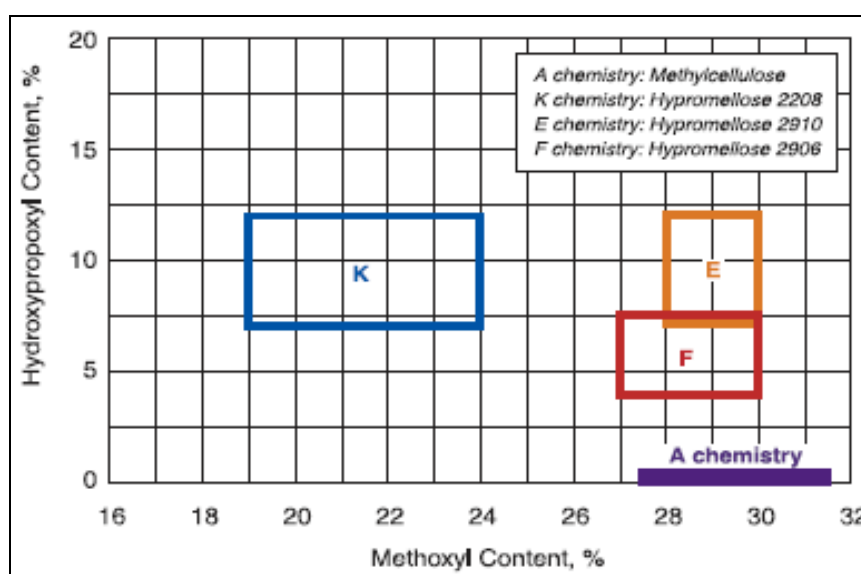


Figura 16– O grau de substituição dos diferentes tipos de Methocel[®]. ⁽⁴⁶⁾

O grau de substituição do polímero influencia a *performance* de libertação do sistema matricial, sendo que uma possível explicação para este facto prende-se com o coeficiente de auto-difusão (CAD) (*Self- diffusion coefficient*).

Verificam-se diferenças no CAD medido entre HPMC com a mesma viscosidade mas com diferentes graus de substituição, em que o HPMC com o grau de substituição K apresenta um valor de CAD para a água existente na camada gelificante, inferior aos polímeros com o grau de substituição E e F.

Este facto indica a existência de uma menor mobilidade da água na camada gelificante do polímero com o grau de substituição K, ou seja, uma maior resistência à difusão da água no sistema matricial. Isto vai implicar directamente uma menor difusão do fármaco pela matriz, e indirectamente uma menor erosão da camada gelificante. Posto isto, a libertação do fármaco num sistema matricial composto por HPMC com o grau de substituição K vai ser inferior à verificada em sistemas matriciais constituídos por polímeros com o grau de substituição E e F.⁽⁵⁰⁾

Os grupos hidroxipropilo devido à sua natureza relativamente hidrófila contribuem significativamente para a taxa de hidratação do polímero, ao contrário dos grupos metoxilo que são relativamente hidrófobos. Ou seja, polímeros de HPMC com o grau de substituição K vão formar mais rapidamente a camada gelificante moduladora da libertação, inversamente aos polímeros com o grau de substituição F, que apresentam a menor taxa de hidratação. Este facto está de acordo com o que foi referido anteriormente, em que uma matriz composta por HPMC com o grau de substituição K apresenta uma libertação mais lenta da substância activa.⁽⁵¹⁾

O grau de substituição da HPMC apresenta um elevado impacto na *performance* dos sistemas matriciais, o qual pode ser observado através do fenómeno da **gelificação térmica**.

Este fenómeno da gelificação térmica traduz-se na formação de um gel reversível a quando do aquecimento de uma solução aquosa de HPMC. A temperatura de formação deste gel está directamente dependente do grau de substituição da HPMC (Tabela 3).

Em termos genéricos este fenómeno está directamente relacionado com as interacções polímero-polímero, sendo que num estado inicial, estas interacções são mínimas, dado que as moléculas se encontram hidratadas. Com o aumento gradual da temperatura, ocorre uma evaporação crescente da água de hidratação até se verificar uma desidratação do polímero. É

neste ponto que se verifica um elevado aumento na viscosidade da solução aquosa com a formação de uma estrutura gelificante com fortes interacções polímero-polímero.

É de referir que a temperatura de gelificação do polímero pode ser afectada por acção dos fármacos, em que alguns podem reduzir drasticamente a temperatura na qual se forma o gel, enquanto que outros têm a acção inversa.

Tabela 3– Temperatura de gelificação térmica dos diferentes tipos de Methocel[®]. ⁽⁴⁶⁾

Substitution Type	Gelation Temperature °C
A	48
F	54
E	56
K	70

A HPMC é um polímero derivado da celulose que contém monómeros de anidroglicose, os quais podem ser ajustados de modo a obter um produto com as propriedades desejadas. (Figura 17)

A **viscosidade** apresentada pelos diferentes tipos de Methocel[®] está directamente relacionada com a **massa molecular do polímero**.

O valor de viscosidade de um polímero é obtido numa solução aquosa 2% (p/p) a 20°C e resulta da hidratação e extensão das cadeias poliméricas, que originam uma maior resistência à passagem de um fluxo como consequência do aumento da superfície da HPMC.

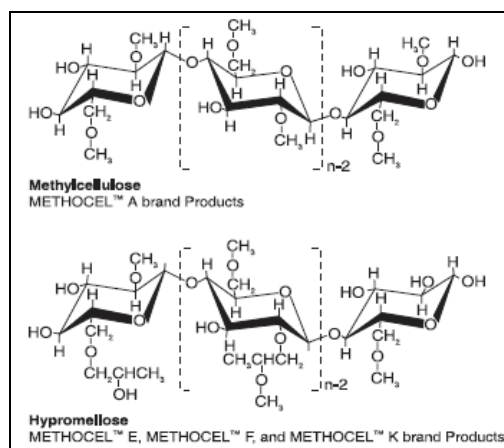


Figura 17– Estrutura química dos diferentes tipos de Methocel[®]. ⁽⁴⁶⁾

A reologia de uma solução aquosa de HPMC é afectada por diversos factores como, a massa molecular, a concentração, a temperatura e a presença de outros solutos em solução.

É de realçar que soluções de HPMC expostas a temperaturas inferiores à temperatura de gelificação exibem um comportamento pseudoplástico, o qual é incrementado pelo aumento da massa molecular do polímero e/ou da concentração.

A **nomenclatura** utilizada pela The Dow Chemical Company[®] para classificar a gama de HPMC comercializada irá ser utilizada no decurso do trabalho experimental (Figura 18).

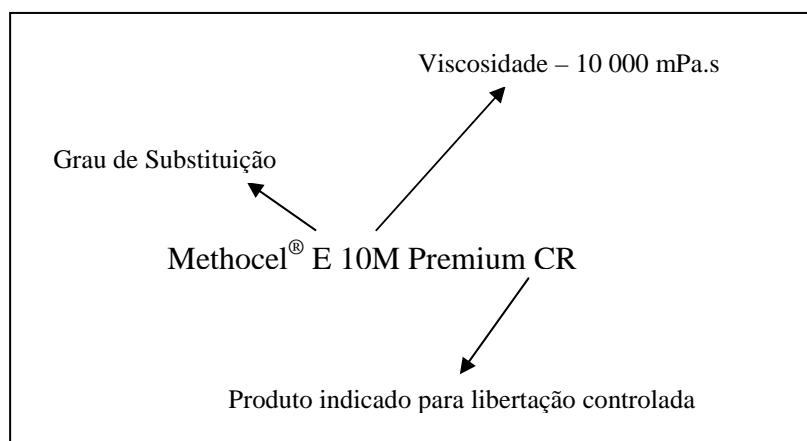


Figura 18– Exemplo da nomenclatura utilizada pela The Dow Chemical Company[®] para HPMC.

A letra imediatamente a seguir ao nome comercial identifica o grau de substituição do Methocel[®], em que o tipo A corresponde a um polímero composto apenas por metilcelulose (MC), enquanto que os restantes tipos (E, F e K) são constituídos por HPMC.

Os graus de substituição E e K são os mais utilizados na formulação de formas farmacêuticas de libertação controlada.

O número que surge após o grau de substituição, identifica a viscosidade do produto em millipascal-segundo (mPa.s), determinado numa solução aquosa 2% (p/p) a 20°C. São igualmente utilizadas as letras “C” e “M”, as quais se referem a multiplicadores de 100 e de 1000, respectivamente.

São utilizados diversos sufixos para designar variantes especiais do mesmo produto, nomeadamente:

- “P” de *Premium*, é utilizado para designar produtos produzidos de acordo com as boas práticas de fabrico (BPF) aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA), cumprindo as especificações da farmacopeia americana (USP) e da farmacopeia europeia (EP);
- “LV” de *Low viscosity*, é utilizado para designar os produtos com baixa viscosidade;
- “CR” de *Controlled release*, para designar os produtos de libertação controlada;
- “LH” de *Low hydroxypropyl*, utilizado na designação de produtos com um baixo teor em grupos hidroxipropilo;
- “EP” de *European pharmacopeia*, indica que o produto cumpre as especificações da EP;
- “JP” de *Japanese pharmacopeia*, refere que o produto cumpre as especificações da farmacopeia japonesa (JP).

1.3.3.1 Processo de libertação de um fármaco de um sistema matricial

Os sistemas matriciais hidrófilos contendo HPMC caracterizam-se por serem sistemas robustos, de fácil produção, em cujo processo de libertação da substância activa engloba as seguintes fases:

- Contacto inicial do polímero com a água;
- Hidratação do polímero;
- Dissolução do polímero.

Numa primeira fase, a água entra em contacto com o polímero ocorrendo uma hidratação do mesmo, com a expansão das cadeias poliméricas e a formação de uma camada gelificante. Esta etapa é crucial para o sistema matricial, uma vez que a ocorrência de uma rápida hidratação do polímero impede a desagregação do comprimido, mediante a formação de uma camada gelificante exterior que controla o grau de hidratação das camadas mais internas da

forma farmacêutica - comprimido. Este facto é de extrema importância especialmente quando são formulados sistemas matriciais contendo fármacos e excipientes com elevada solubilidade em água.

À medida que a camada gelificante inicialmente formada vai estando totalmente hidratada vai-se observar uma dissolução da mesma no meio. Esta por sua vez será reposta por uma camada mais interna que vai sendo sucessivamente hidratada dando continuidade ao ciclo. Deste modo, é crucial para a performance da forma farmacêutica de libertação modificada que se verifique este equilíbrio entre a hidratação das camadas poliméricas internas e a dissolução das mais externas. É esta coesividade e continuidade apresentada pelos éteres de celulose que permite o atraso do influxo de água e controlo da difusão do fármaco.

O contacto inicial do polímero com o meio aquoso origina uma libertação inicial rápida do fármaco existente na camada superficial, originando o denominado, *burst effect*. Posteriormente, a libertação da substância activa vai sendo lenta e gradual, à medida que ocorre a hidratação das camadas mais internas da forma farmacêutica.

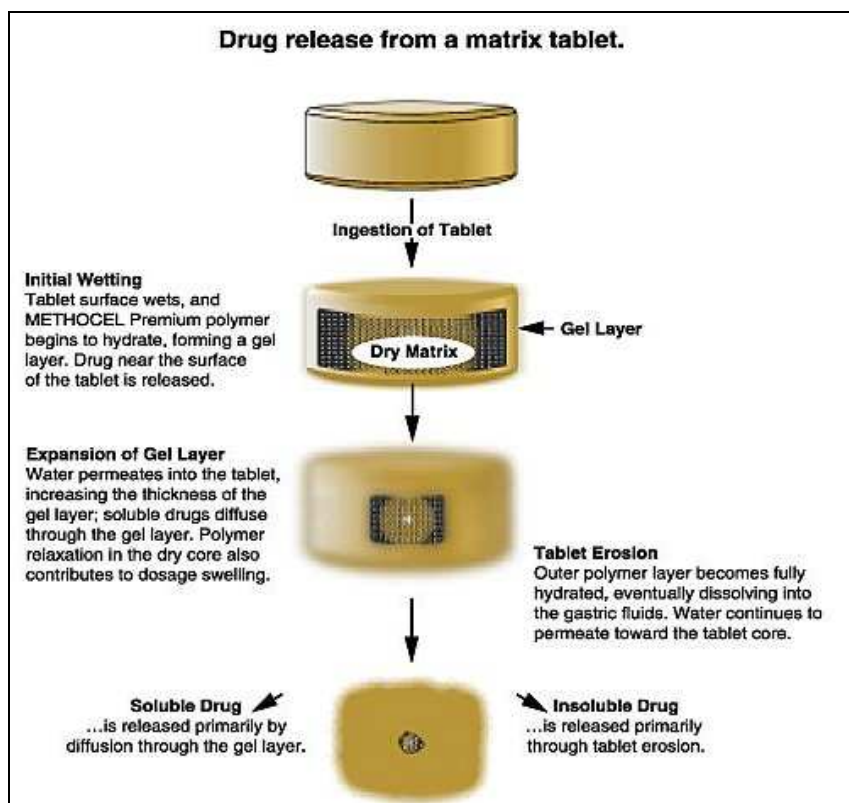


Figura 19– Libertação de um fármaco a partir de um sistema matricial contendo HPMC. ⁽⁴⁶⁾

A solubilidade do fármaco é um importante factor na determinação da libertação do fármaco a partir do sistema matricial, sendo que fármacos com elevada solubilidade são libertados através de um mecanismo de difusão das camadas gelificadas, enquanto que fármacos com baixa solubilidade são libertados fundamentalmente por um mecanismo de erosão da camada gelificante, a qual vai sendo sucessivamente solubilizada. (Figura 19)

A taxa de erosão da camada gelificante é influenciada pela massa molecular do polímero, sendo inversamente proporcional à mesma. Para além da massa molecular, a taxa de erosão da HPMC é afectada pela força iónica e composição dos electrólitos presentes no meio, assim como pelos fármacos e outros excipientes/adjuvantes adicionados ao sistema matricial.

1.3.3.2 Factores que afectam a libertação de uma substância activa a partir de um sistema matricial contendo HPMC

Para além da solubilidade, existem outros factores que influenciam a libertação de uma substância activa numa forma farmacêutica, nomeadamente:

- Quantidade de HPMC;
- Proporção de HPMC: Substância Activa;
- Viscosidade da HPMC;
- Tamanho de partícula da substância activa;
- Massa molecular da substância activa;
- Tamanho de partícula dos excipientes;
- Solubilidade dos excipientes;
- Grau de substituição da HPMC.

No caso de formas farmacêuticas de libertação modificada, a bibliografia de referência recomenda, para além de uma formulação base o mais simples possível, a utilização entre 10% a 80% em HPMC, de modo a retardar a libertação de um fármaco a partir de um sistema matricial.⁽⁴⁷⁾ No entanto, a **quantidade de HPMC** presente numa formulação terá que ser

suficiente, de modo a permitir a formação de uma camada gelificante uniforme que actue como barreira, evitando a libertação imediata do fármaco.⁽⁵²⁾

Estudos revelam que um aumento da quantidade de HPMC na formulação proporciona uma diminuição na taxa de libertação do fármaco. Este facto deriva dos processos de hidratação e expansão das cadeias poliméricas e a sua posterior dissolução, havendo uma maior resistência à penetração de água no sistema matricial, quanto mais elevada for a quantidade de HPMC presente numa formulação.

No entanto, o aumento da quantidade de HPMC tende a tornar a formulação menos sensível a alterações nas matérias-primas e/ou processos de fabrico. É pois necessário para além do fármaco, um elevado conhecimento dos constituintes da formulação e do processo de fabrico, com o intuito de avaliar possíveis interacções existentes que podem afectar o processo de libertação do fármaco no sistema matricial.

Este conhecimento permite otimizar as quantidades de excipientes a utilizar, e em particular, a quantidade de HPMC fazendo com que nem sempre seja necessário aumentar a quantidade do polímero quando se deseja reduzir a taxa de libertação.

Foi referido anteriormente que a massa molecular da HPMC influencia directamente a **viscosidade** aparente do polímero hidratado. Este facto suporta a hipótese geralmente aceite que, quanto maior for a massa molecular do polímero, menor será a taxa de libertação de uma substância activa a partir de um sistema matricial.

No entanto, foram reportados alguns estudos nos quais não se observaram quaisquer diferenças na taxa de libertação do fármaco, utilizando HPMC com diferentes massas moleculares. Um estudo que pretendia avaliar a taxa de libertação do sulfato de salbutamol em comprimidos a partir de um sistema matricial, ensaiou os seguintes polímeros: Methocel[®] K4M Premium, Methocel[®] K15M Premium e Methocel[®] K100M Premium. Os resultados obtidos não apresentaram uma taxa de libertação do activo significativamente distinta que suportasse a hipótese geralmente aceite.⁽⁵³⁾

Noutro estudo realizado, desta vez com o cloridrato de prometazina, igualmente não se observaram diferenças nas taxas de libertação do fármaco mesmo utilizando polímeros com diferentes massas moleculares (Methocel[®] K4M Premium, Methocel[®] K15M Premium e Methocel[®] K100M Premium).⁽⁵⁴⁾

O **tamanho de partícula** da HPMC é um factor que pode afectar grandemente a *performance* de um sistema matricial. A explicação para este facto baseia-se na maior área superficial existente para partículas de menores dimensões, que permitem uma melhor interacção água-polímero e consequentemente uma camada gelificante mais efectiva.

Os sistemas matriciais compostos por um polímero com partículas de menores dimensões (inferiores a 150 μm) permitem formar uma camada gelificante exterior mais efectiva, que retarda a libertação do fármaco, ao contrário do que se observa para sistemas que contêm polímeros de maior dimensão (superiores a 200 μm). Neste caso, os sistemas matriciais são desintegrados sem que se tenha formado uma camada gelificante exterior. Alderman (1984)⁽⁵⁵⁾ observou que um sistema matricial contendo riboflavina era incapaz de formar uma camada gelificante suficientemente eficaz para evitar a libertação prematura do fármaco na presença de partículas de maiores dimensões (200 a 300 μm) no polímero utilizado.

A importância do tamanho de partícula no polímero utilizado no sistema matricial está directamente relacionada com a solubilidade do fármaco, sendo que em substâncias activas altamente solúveis em água, é crucial a existência de um polímero com dimensões reduzidas de modo a que se forme rapidamente a camada gelificante exterior. Mitchell *et al.* (1993)⁽⁵⁶⁾ observaram que um aumento da quantidade de HPMC na formulação resulta numa diminuição da importância do tamanho do polímero.

1.3.3.3 O impacto da variável “fármaco” num sistema matricial contendo HPMC

O impacto na taxa de libertação do tamanho de partícula de um fármaco num sistema matricial contendo HPMC é praticamente nulo, com a excepção de casos extremos, em que se verifica a existência de partículas de substância activa de grandes dimensões associadas a quantidades relativamente reduzidas de HPMC. Foram estas as conclusões obtidas num estudo realizado por Ford *et al.* (1985)^(54; 57) em que pretendiam avaliar o impacto da variação do tamanho de partícula do fármaco na taxa de libertação a partir de um sistema matricial contendo HPMC.

Um aumento da quantidade de fármaco numa formulação original, normalmente, um incremento na taxa de libertação desse fármaco a partir de um sistema matricial contendo HPMC. No entanto, também se pode verificar o oposto, ocorrendo uma redução na taxa de libertação com o aumento da quantidade de substância activa. Uma possível explicação para este facto pode-se prender com as possíveis interacções fármaco-HPMC.

Estudos desenvolvidos por Tahara *et al.* (1996) ⁽⁵⁸⁾ evidenciaram que a solubilidade de um fármaco influencia o processo de libertação a partir de um sistema matricial.

Os autores identificaram três factores responsáveis pelo comportamento de uma matriz hidrofílica. São eles:

- Solubilidade da substância activa;
- Quantidade de fármaco existente em formulação;
- Porosidade da matriz.

Perante estes factores, os autores sugerem que em fármacos com elevada/média solubilidade, a melhor técnica para regular a taxa de libertação consiste em controlar a infiltração de água num sistema matricial. Esta afirmação é sustentada pelo facto dos fármacos com elevada solubilidade apresentavam taxas de dissolução quase idênticas às taxas de infiltração de água no sistema de matriz.

Por seu lado, a diminuição da solubilidade dos fármacos leva ao aumento da importância do fenómeno da erosão da HPMC como factor crucial no controle da libertação do fármaco no sistema matricial.

Num estudo desenvolvido por Ranga Rao *et al.* (1988) ⁽⁵⁹⁾ foram utilizados fármacos com diferentes solubilidades (de 1/0,9 até 1/10 000) incorporados num sistema matricial contendo Methocel® K4M Premium. Os resultados obtidos demonstram pouca diferença na taxa de libertação do pindolol (1/10 000 – Muito pouco solúvel), do alopurinol (1/2000 – Muito pouco solúvel) e do ácido salicílico (1/460 – Pouco solúvel). Por seu lado, o salicilato de sódio (1/0,9 – Muito solúvel) apresentou um perfil de libertação completamente distinto. Uma vez mais, ficou demonstrado a influência da solubilidade da substância activa na taxa de libertação.

Fármacos com elevada solubilidade e presentes em elevada quantidade na formulação são o caso mais complexo de controlo da taxa de libertação, uma vez que as etapas de hidratação e gelificação do polímero são cruciais para garantir a correcta libertação do fármaco no sistema matricial.

1.3.3.4 O impacto dos excipientes num sistema matricial contendo HPMC

A taxa de libertação de um fármaco a partir de um sistema matricial pode ser afectada pela solubilidade do agente diluente. Assim sendo, um diluente solúvel como é o caso da lactose, em contacto com um meio de dissolução vai-se solubilizar aumentando a porosidade da matriz, resultando num aumento da taxa de erosão da mesma e por conseguinte, numa dissolução mais rápida do fármaco.

Aliás, esta temática tem sido objecto de estudo de vários investigadores, dos quais destaco um estudo efectuado por Ford *et al.* (1987) ⁽⁶⁰⁾ em que procuram avaliar o efeito de diferentes quantidades de lactose e de fosfato de cálcio na libertação de hidrocloreto de prometazina a partir de um sistema matricial à base de HPMC. Estes autores concluíram que a solubilidade do agente diluente pode ser significativa no caso de uma formulação com uma elevada quantidade da substância activa, contrapondo com uma baixa quantidade de HPMC.

Os agentes lubrificantes também podem afectar a libertação de uma substância activa a partir de um sistema matricial. Este facto prende-se com a função inerente a um agente lubrificante, em que é adicionado a uma formulação com o intuito de facilitar a ejeção do comprimido durante a fase de compressão, bem como, impedir fenómenos de “*sticking*” da formulação aos punções.

O estearato de magnésio é a referência por excelência desta classe de excipientes, caracterizando-se por apresentar uma estrutura facilmente deformável em processos de mistura e compactação, revestindo as partículas de pó/granulado, bem como os punções. O fenómeno de excesso de lubrificação por parte de uma substância hidrófoba pode afectar a taxa de libertação de um fármaco, retardando-o. Este facto é evidenciado num estudo de Sheskey *et al.* (1995) ⁽⁶¹⁾ em que foram ensaiadas diferentes quantidades de estearato de magnésio (entre 0,2% a 2,0%) com tempos de mistura distintos (entre 2 a 30 minutos) e em que se verificou que existe um ligeiro impacto do agente lubrificante na libertação do fármaco.

2 Materiais e Métodos

A maioria dos sistemas de libertação modificada actualmente desenvolvidos tem por base a utilização de matrizes hidrófilas, uma vez que, a produção destes sistemas não implica, o uso de equipamentos especializados, mas também devido à elevada versatilidade apresentada por estes processos.

No presente capítulo descrever-se-ão os diferentes processos e materiais implicados na preparação dos comprimidos de libertação modificada deste fármaco de elevada solubilidade.

2.1 Materiais

Devido à natureza de confidencialidade do projecto em curso, a **substância activa** utilizada no decurso da presente tese será designada por fármaco X, não sendo possível apresentar mais detalhes no que se refere à farmacologia, à farmacocinética e às características físico-químicas desta substância activa.

É apenas possível referir que se trata de um fármaco pertencente à classe III, de acordo com a classificação biofarmacêutica proposta por Amidon *et al.* (1995).^(1; 2) Esta substância activa apresenta uma elevada solubilidade numa gama alargada de valores de pH, sendo facilmente solúvel nos vários meios de análise; apresenta contudo, uma baixa permeabilidade.

Para além da substância activa foram utilizados diferentes **excipientes** como componentes desta formulação, nomeadamente:

- Hidroxipropilmetilcelulose;
- Polietilenoglicol 6000;
- Sílica coloidal anidra;
- Estearato de magnésio.

Tendo em consideração a sua designação comercial, os excipientes utilizados foram os seguintes:

Hidroxipropilmetilcelulose

- Methocel K100M Premium CR[®].(Fabricante: Colorcon; Lote: DT161635)
- Methocel K15M Premium CR[®].(Fabricante: Colorcon; Lote:DT209601)
- Methocel K4M Premium CR[®].(Fabricante: Colorcon; Lote: DT188482)
- Methocel E5 Premium LV[®].(Fabricante: Colorcon; Lote: DT233928)

Celulose microcristalina

- Avicel PH200[®].(Fabricante: FMC; Lote: M0805)

Polietilenoglicol 6000

- Polietilenoglicol 6000[®] (Fabricante: Clariant; Lote: DEG4064042)

Sílica coloidal anidra

- Aerosil 200[®] (Fabricante: Evonik; Lote: 3157031913)

Estearato de magnésio

- Kemilub EM-F-V[®] (Fabricante: Union Derivan S.A. – Undesa; Lote: 551561)

2.2 Métodos

O processo de fabrico dos sistemas matriciais contendo o fármaco X e a sua caracterização engloba as seguintes etapas:

Preparação da Fase Intragranular – Mistura

- A um misturador em V foram adicionados os seguintes constituintes, os quais foram previamente calibrados por um tamis com abertura de malha de 500 µm:
 - Polietilenoglicol 6000;
 - Fármaco X;

- Hidroxipropilmetilcelulose / celulose microcristalina;
- O misturador em V foi então operado durante 20 minutos a uma velocidade de 35 RPM;
- À mistura obtida no ponto anterior foi adicionada, a sílica coloidal anidra a qual foi previamente calibrada por um tamis com abertura de malha de 500 µm;
- O misturador foi operado durante mais 10 minutos a uma velocidade de 35 RPM;

Preparação da Fase Intragranular – Granulação a seco e calibração

- A máquina de comprimir foi equipada com punções circulares que apresentam as seguintes características:
 - Diâmetro: 20 mm;
 - Raio de curvatura: Plano;
- A mistura obtida anteriormente foi comprimida em pastilhões com os seguintes parâmetros:
 - Massa dos pastilhões: 900 a 1100 mg;
 - Dureza dos pastilhões: 30 a 50 N;
- Os pastilhões obtidos foram quebrados e pré-calibrados através de um tamis com abertura de malha de 2,0 mm, seguindo-se uma calibração final com um tamis com abertura de malha de 1,0 mm.

Preparação da mistura final

- Ao misturador em V contendo o granulado obtido foi adicionado estearato de magnésio, o qual foi previamente calibrado por um tamis com abertura de malha de 250 µm;
- O misturador em V foi então operado durante 5 minutos a uma velocidade de 35 RPM.

Compressão

- A máquina de comprimir foi equipada com punções oblongos com as seguintes características:
 - Diâmetro maior: 17,0 mm;

- Diâmetro menor: 7,5 mm;
- Raio de Curvatura: 6,5 mm;
- A mistura final foi comprimida utilizando os seguintes parâmetros:
 - Massa dos núcleos: 700 mg;
 - Dureza dos núcleos: 150 a 180 N;
 - Friabilidade: $\leq 1,0\%$;

Durante o processo de compressão dos sistemas matriciais, foi garantido um processo controlado dentro dos parâmetros estabelecidos previamente, mediante a realização de ensaios de **controle em processo**.

Velocidade de escoamento

Na determinação da velocidade de escoamento do granulado foi utilizado o equipamento Erweka GT.

Para tal, foi contabilizado o tempo necessário para escoar a totalidade (≈ 100 g) de uma amostra (em triplicado) de fase intragranular em cada um dos lotes desenvolvidos através de um funil com um diâmetro de abertura de 10 mm.

Volume aparente

A determinação do volume aparente de granulado foi realizada com recurso ao equipamento Erweka SVM, de acordo com a monografia da farmacopeia europeia (2.9.34. – *Bulk density and tapped density of powders*)⁽¹⁰⁾.

Uma amostra de fase intragranular (≈ 100 g) de cada um dos lotes desenvolvidos foi colocada numa proveta de 250 mL, de modo a determinar o volume de granulado não compactado. Com recurso ao aparelho de compactação, foi definida uma sequência de 1250 batimentos (correspondente ao volume final), o qual foi utilizado na determinação do índice de compressibilidade de Carr.

Distribuição granulométrica

Este ensaio foi realizado de acordo com a monografia da farmacopeia europeia (2.9.12. *Sieve Test*)⁽¹⁰⁾, com recurso ao agitador de tamises Retsch AS200, no qual foi definido um tempo de agitação de 10 minutos, com uma amplitude de vibração definida no equipamento de 70%. O jogo de tamises utilizado, este foi o seguinte:

0 (base); 90 μm ; 125 μm ; 180 μm ; 250 μm ; 355 μm ; 500 μm ; 710 μm ; 850 μm ; 1000 μm ; 1400 μm .

Os valores referidos anteriormente são alusivos à abertura de malha do tamis (μm).

Após a selecção do conjunto de tamises a utilizar, foi realizada a pesagem individual de cada tamis. Uma amostra de fase intragranular (≈ 50 g) a analisar foi colocada no tamis de maior abertura de malha (1400 μm), sendo introduzida uma tampa de modo a evitar a disseminação da amostra com o decorrer do ensaio. Findo o ciclo de agitação nas condições designadas anteriormente, foi novamente efectuada a pesagem individual de cada tamis após a realização do ensaio.

Os resultados obtidos são representados na forma de um histograma, da massa de pó/granulado *versus* abertura de malha.

Uniformidade de massa

De modo a avaliar a uniformidade de massa dos comprimidos preparados procedeu-se de acordo com a monografia da farmacopeia europeia (2.9.5 – *Uniformity of mass of single-dose preparations*)⁽¹⁰⁾. Esta monografia preconiza a pesagem de 20 unidades retiradas ao acaso de cada lote desenvolvido e determinar a sua massa média. Para comprimidos não revestidos com massa média igual ou superior a 250 mg, a tolerância é de $\pm 5\%$. Ou seja, não mais do que 2 das 20 unidades poderão diferir da massa média determinada anteriormente em mais do que 5% e em nenhum caso poderá apresentar uma diferença superior a 10 %.

Resistência à ruptura (Dureza)

De modo a determinar este parâmetro procedeu-se de acordo com a correspondente monografia da farmacopeia europeia (2.9.8 – *Resistance to crushing of tablets*)⁽¹⁰⁾. Recorrendo ao auxílio do durómetro Erweka TBH 310MD, foi determinada a resistência à ruptura em 10 comprimidos escolhidos ao acaso, durante o processo de compressão, tendo em atenção, a orientação dos comprimidos relativamente à direcção da força. Este facto é importante uma vez que foram utilizados comprimidos oblongos que apresentam um diâmetro maior e um diâmetro menor. A orientação utilizada neste ensaio foi a do diâmetro maior (17,0 mm) dos comprimidos oblongos, em consideração à direcção oposta da força aplicada pelo equipamento.

Neste ensaio para além do valor individual de dureza de cada comprimido, foi igualmente determinado o valor médio obtido, bem como o respectivo desvio padrão e desvio padrão relativo.

Desagregação

Este parâmetro foi avaliado de acordo com a correspondente monografia da farmacopeia europeia (2.9.1 – *Disintegration of tablets and capsules*)⁽¹⁰⁾.

Foi determinado o tempo de desagregação em 6 unidades para cada um dos lotes desenvolvidos até um tempo final de 15 minutos, utilizando o equipamento Erweka ZT302. Uma vez que os comprimidos apresentam uma dimensão inferior ou igual a 18 mm de diâmetro, foi utilizado o aparelho A, descrito pela referida monografia.

Friabilidade

A determinação da friabilidade dos comprimidos desenvolvidos foi avaliada de acordo com a correspondente monografia da farmacopeia europeia (2.9.7 – *Friability of uncoated tablets*)⁽¹⁰⁾.

Esta monografia preconiza que em comprimidos cuja massa unitária seja superior a 650mg, sejam utilizados 10 comprimidos para a realização do ensaio. Foram então escolhidos ao acaso 10 comprimidos, os quais foram desempoeirados, pesados e colocados no

friabilómetro Erweka TAR durante 4 minutos a 25 rpm. Após as 100 rotações do tambor, procedeu-se à pesagem dos comprimidos tendo removido previamente algum pó eventualmente solto dos comprimidos.

Ensaio de dissolução

Os ensaios de dissolução do fármaco X nos diversos meios de análise foram realizados com recurso a um aparelho de dissolução equipado com o método de pás agitadoras (*Apparatus 2*)⁽¹⁰⁾.

As condições para a realização dos ensaios de dissolução foram as seguintes:

- Meio de análise: HCl 0,1N, Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8;
- Volume de meio de análise: 900 mL;
- Velocidade de rotação das pás agitadoras: 100 RPM;
- Temperatura de ensaio: 37,0°C +/- 0,5°C
- Método de análise: U.V./Visível

O aparelho de dissolução utilizado encontra-se em sistema contínuo e fechado, ou seja, encontra-se acoplado a um espectrofotómetro de U.V./Vis. por intermédio de um bomba peristáltica.

A cada tempo de análise, a bomba peristáltica vai ser accionada, promovendo a circulação das amostras num sistema de tubos que efectua a ligação entre o aparelho de dissolução e o equipamento de análise (espectrofotómetro U.V./Vis.). As amostras são previamente filtradas antes de serem analisadas, sendo em seguida repostas no copo de dissolução.

Os tempos de colheita definidos para as amostras foram os seguintes:

15 minutos; 30 minutos; 60 minutos; 120 minutos; 240 minutos; 480 minutos; 600 minutos; 720 minutos.

Os meios de análise utilizados foram preparados do seguinte modo:

- Ácido clorídrico (HCl) 0,1N: Para um balão volumétrico de 5000 mL contendo água purificada, adicionar 42 mL de ácido clorídrico 37%. Perfazer o volume com água purificada.
- Tampão fosfato 0,05M pH 4,5: Para um balão volumétrico de 5000 mL contendo água purificada, adicionar 34,0 g de KH_2PO_4 . Perfazer o volume com água purificada.
- Tampão fosfato 0,05M pH 6,8: Para um balão volumétrico de 5000 mL contendo água purificada, adicionar 34,0 g de KH_2PO_4 e 4,5 g de NaOH. Perfazer o volume com água purificada.

Os perfis de dissolução dos vários lotes desenvolvidos foram comparados através da aplicação de factores de similaridade e de diferença.

Ensaio de intumescimento aos sistemas matriciais

O ensaio de intumescimento foi realizado em copo, em cujas amostras foram submersas em água purificada. O ensaio decorreu à temperatura de 20°C, sem qualquer agitação durante 60 minutos.

2.3 Equipamentos

Para o desenvolvimento experimental desta tese foram utilizados os seguintes equipamentos:

- Aagitador de tamises: *Retsch AS 200*;
- Aparelho de desagregaçaõ: *Erweka ZT302*;
- Aparelho de dissoluçaõ: *Sotax AT 7 Smart*;
- Balanças: *Mettler Toledo PG503*, *Mettler Toledo PB5001*, *Mettler Toledo PB5001S*, *Mettler Toledo XS205BDU*, *Mettler Toledo AB204-S*;
- Avaliaçaõ da velocidade de escoamento: *Erweka GT*;

- Base motora e misturador em V: *Erweka AR 401*;
- Balança de perda de massa por secagem: *Mettler Toledo HG 53*;
- Durómetro: *Erweka TBH 310MD*;
- Espectrofotómetro U.V.: *Perkin Elmer Lambda 25*;
- Friabilómetro: *Erweka TAR*;
- Máquina de comprimir: *Manesty F3*;
- Potenciómetro: *Metrohm 744 pH meter*;
- Aparelho de compactação: *Erweka SVM*.

3 Resultados e discussão

A presente tese pretendeu demonstrar que é possível modificar o perfil de libertação de um fármaco com elevada solubilidade através do recurso a sistemas matriciais. Foi mantida a composição qualitativa e quantitativa da formulação, tendo sido apenas alterado o grau de viscosidade do agente formador de matriz – Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Deste modo, a intenção foi comprovar que esta propriedade permite modificar o perfil de libertação deste fármaco.

Uma vez que a substância activa X é formulada de modo a ser veiculada por via oral na forma de comprimidos, é importante garantir a sua correcta libertação ao longo do tracto gastrointestinal, ainda para mais, quando se trata de uma forma farmacêutica cuja libertação foi prolongada. Uma das características da HPMC como polímero é o de assegurar uma libertação independente do pH, característica esta que é igualmente, alvo de estudo na presente tese.

3.1 Selecção dos componentes da formulação

A quando da selecção dos componentes da formulação teve-se em consideração o facto da substância activa X apresentar uma capacidade de escoamento muito fraca. Por esta razão foram seleccionados excipientes que garantissem um melhoramento no escoamento da mistura, de modo a assegurar a obtenção de uma boa uniformidade de massa dos comprimidos durante a fase de compressão. Este facto é indispensável para a escolha de um processo de fabrico de comprimidos que seja robusto. Deste modo, para além do agente formador de matriz – HPMC, foram então seleccionados o polietilenoglicol, a sílica coloidal anidra e o estearato de magnésio.

Nesta formulação, o **polietilenoglicol** (PEG) foi utilizado fundamentalmente com acções plastificantes e lubrificantes.

Dos vários graus existentes comercialmente, foi seleccionado um PEG com um grau superior a 1000, mais especificamente 6000, os quais se caracterizam por serem substâncias sólidas à temperatura ambiente. Os PEGs que apresentem um grau de 6000 ou superior podem ser utilizados como agentes lubrificantes, no entanto, esta sua acção não é tão eficaz como a do estearato de magnésio, podendo desenvolver-se fenómenos de *sticking* no decorrer da compressão, especialmente, se ocorrer uma libertação de calor durante o processo. Por esta

razão, é aconselhável a utilização de um agente anti-aderente, que no caso desta formulação, foi a sílica coloidal anidra.

Em formas farmacêuticas sólidas, a utilização de PEG com elevada massa molecular pode melhorar a eficácia dos ligantes, mas também, providenciar alguma plasticidade aos grânulos. Quando presentes na formulação em quantidades superiores a 5% p/p, podem prolongar a desagregação. ^(47; 62)

Tal como já tinha sido referido, **sílica coloidal anidra** foi utilizada na presente formulação como agente deslizante ou anti-aderente, devido a ser um pó muito fino e de elevada área superficial, que melhora as características de escoamento dos pós. ^(47; 63; 64)

O **estearato de magnésio** desempenha uma acção fundamentalmente lubrificante nesta formulação. Uma vez que se trata de uma substância hidrófoba, um excesso da mesma pode retardar a dissolução da substância activa a partir da forma farmacêutica. Assim sendo, é recomendado a utilização de uma quantidade adequada à função a desempenhar na formulação. A literatura descreve uma utilização deste excipiente num intervalo de concentração que varia entre 0,25 e 5,0%. ⁽⁴⁷⁾

3.2 Processo de fabrico dos comprimidos de libertação modificada

Verifica-se a presença de uma elevada quantidade de substância activa X nesta formulação, sendo esta superior a 70% por comprimido na fórmula unitária. Tendo em consideração este facto e aliando ainda à fraca capacidade de escoamento evidenciada por este fármaco, não é de todo possível a utilização de um processo adequado por compressão directa que permita a obtenção de comprimidos que ostentem uma boa uniformidade de massa durante a fase de compressão.

Assim sendo, foi utilizado no processo de fabrico uma etapa de granulação com intuito de melhorar as características de escoamento da mistura a comprimir. Os processos clássicos de granulação utilizados na indústria farmacêutica são fundamentalmente dois, um processo de granulação a húmido e um processo de granulação a seco. A granulação por fusão tem um uso restrito, sendo utilizada em casos muito específicos.

Na presente tese foi ensaiado um processo de granulação a húmido, em cujo líquido de granulação foi a água. No entanto, a existência de uma grande quantidade do agente formador

de matriz na formulação (superior a 25% por comprimido na fórmula unitária), impossibilitou/dificultou a realização da etapa de calibração do granulado obtido, especialmente quando foi utilizado um HPMC de elevada viscosidade, como o Methocel K100M Premium CR®.

Tendo em consideração as razões enunciadas, foi usado um processo de fabrico que incluía uma etapa de granulação a seco.

3.3 Composição qualitativa dos lotes desenvolvidos

Cada um dos lotes desenvolvidos apresentou um agente formador de matriz (HPMC) com um diferente grau de viscosidade. A correspondência do HPMC ao lote produzido encontra-se evidenciada na Tabela 4:

Tabela 4– Definição do agente formador de matriz utilizado em cada lote

Número de Lote	HPMC	Viscosidade Teórica (mPa.s)
1	Avicel® PH200	---
2	Methocel® K100M	100000 ^a
3	Methocel® K15M	15000 ^a
4	Methocel® K4M	4000 ^a
5	Methocel® E5	5 ^a
6	Methocel® E5 LV (80%) + Methocel® K4M (20%)	32 ^b
7	Methocel® E5 LV (60%) + Methocel® K4M (40%)	144 ^b
8	Methocel® E5 LV (40%) + Methocel® K4M (60%)	512 ^b
9	Methocel® E5 LV (20%) + Methocel® K4M (80%)	1529 ^b

^a – Valores descritos na literatura^(46; 65)

^b – Valores teóricos calculados pela seguinte equação: $\eta_{(a \text{ determinar})}^{1/8} = f_{c1} \times \eta_1^{1/8} + f_{c2} \times \eta_2^{1/8}$, em que: f_c = fracção do componente (em decimal), η = viscosidade (em mPa.s)⁽⁶⁶⁾

3.3.1 Lote 1 – Avicel PH200[®]

Tabela 5– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 1.

Constituinte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Celulose Microcristalina (Avicel PH 200 [®])	Diluyente	93,88		187,75	26,82
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

Neste lote foi utilizado uma celulose microcristalina (Avicel[®] PH200) em vez de uma HPMC, pois o objectivo do presente lote é evidenciar a rápida dissolução da substância activa nos diversos meios de análise.

Este lote irá servir de “branco” para os restantes lotes desenvolvidos, uma vez que a libertação da substância activa não foi alvo de alteração, indo deste modo a inferir da existência ou não de alguma modificação no perfil de dissolução.

3.3.2 Lote 2 – Methocel K100M[®]

Tabela 6– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 2.

Constituinte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K100M [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	93,88		187,75	26,82
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

3.3.3 Lote 3 – Methocel K15M[®]

Tabela 7– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 3.

Constituínte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K15M [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	93,88		187,75	26,82
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

3.3.4 Lote 4 – Methocel K4M[®]

Tabela 8– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 4.

Constituinte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	93,88		187,75	26,82
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

3.3.5 Lote 5 – Methocel E5[®]

Tabela 9– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 5.

Constituinte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel E5 [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	93,88		187,75	26,82
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

3.3.6 Lote 6 – Methocel E5[®] (80%) + Methocel K4M[®] (20%)

Tabela 10– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 6.

Constituinte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	18,78		37,55	5,36
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel E5 [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	75,10		150,20	21,46
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

3.3.7 Lote 7 – Methocel E5[®] (60%) + Methocel K4M[®] (40%)

Tabela 11– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 7.

Constituinte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	37,55		75,10	10,73
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel E5 [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	56,33		112,65	16,09
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

3.3.8 Lote 8 – Methocel E5® (40%) + Methocel K4M® (60%)

Tabela 12– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 8.

Constituinte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	56,33		112,65	16,09
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel E5 [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	37,55		75,10	10,73
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

3.3.9 Lote 9 – Methocel E5® (20%) + Methocel K4M® (80%)

Tabela 13– Composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos do fármaco X – Lote 9.

Constituinte	Função	Quantidade (g)		M _u (mg)	(%)
		Fase Intragranular	Fase Extragranular		
Fármaco X	Substância Activa	250,00		500,00	71,43
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	75,10		150,20	21,46
Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel E5 [®])	Agente formador de matriz/Aglutinante	18,78		37,55	5,36
Polietilenoglicol 6000 (Macrogol 6000 [®])	Plastificante / Lubrificante	3,50		7,00	1,00
Sílica Coloidal Anidra (Aerosil 200 [®])	Deslizante	1,75		3,50	0,50
Estearato de Magnésio (Kemilub EM-F-V [®])	Lubrificante		0,88	1,75	0,25
	Sub-Total:	349,1	0,9	700,0	100,0
	Total	350,0			

M_u- massa unitária; Quantidade (g) – Composição do lote

3.4 Caracterização farmacotécnica

De modo a obter uma caracterização farmacotécnica abrangente dos granulados obtidos nos diferentes lotes foram efectuados os seguintes ensaios:

3.4.1 Volume aparente e Velocidade de escoamento

Entende-se por um material que apresente um “*escoamento livre*”, aquele que escoe livremente, consistentemente e sobre a forma de partículas individuais, mesmo através de um orifício estreito. Este facto, leva a que o escoamento tende a ser estável, uniforme e consistente. Por outro lado, um material que não apresente um “*escoamento livre*”, irá ter tendência a escoar sobre a forma coesiva, com as partículas aglomeradas.

Existem propriedades dos materiais que vão contribuir para que o escoamento seja considerado como livre, nomeadamente:

- elevado tamanho, com uma baixa relação área superficial/massa;
- reduzida actividade superficial;
- forma esférica, lisa e uniforme;
- dureza, com a particularidade de o material não ser facilmente deformável;
- baixa actividade electrostática;
- sem higroscopicidade;
- alta densidade. ⁽⁶⁷⁾

Existem partículas que apresentam um “*escoamento fluidificado*” (*Floodable Flow*), ou seja, o seu escoamento caracteriza-se como sendo instável, podendo ser descontínuo ou incontrolável. Este comportamento é causado pela fluidificação de uma massa de material sólido por partículas de ar.

O escoamento fluidificado vai ser facilitado pela existência de determinadas propriedades existentes nos materiais, nomeadamente:

- existência de uma grande área superficial, mas não tão desmedida de modo a que as forças coesivas sejam predominantes;
- presença de partículas porosas, de modo a apresentarem uma grande área superficial, sendo esta a característica mais determinante;

- adsorção de partículas de ar;
- a presença de partículas uniformes em tamanho e esféricas;
- a presença de partículas que não sejam aglomeráveis;
- a presença de partículas de baixa densidade, sendo contudo mais leves que o ar;
- a presença de partículas que não sejam higroscópicos. ⁽⁶⁷⁾

De modo a avaliar as **características de escoamento** de um determinado material, é necessário o conhecimento de algumas propriedades como o ângulo de repouso, a compressibilidade, o ângulo de espátula e o coeficiente de uniformidade. A compressibilidade através da utilização do índice de compressibilidade de Carr foi a propriedade utilizada na determinação das características de escoamento dos lotes desenvolvidos.

O **ângulo de repouso**, é o ângulo maior que se obtém entre o plano horizontal e uma superfície de um pó a granel, que se dispõe na forma de um cone. Este cone é formado, simplesmente deixando cair o material de um ponto acima da superfície. (Figura 20)

O escoamento varia numa relação inversa com o ângulo de repouso, sendo que, para um determinado material quanto menor for o ângulo de repouso apresentado, melhor será o escoamento obtido.

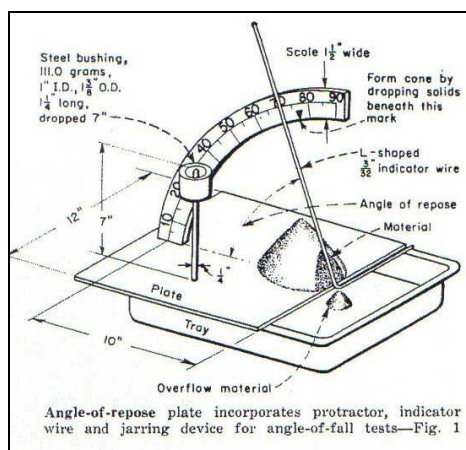


Figura 20– Figura representativa da determinação do ângulo de repouso. ⁽⁶⁷⁾

A **compressibilidade** está intimamente relacionada com o escoamento, sendo que quanto mais compressível for um material, menor será o seu escoamento.

A modo a determinar o índice de compressibilidade de Carr (*IC*) é necessário recorrer à seguinte fórmula de cálculo: ^(67, 68)

$$IC = \frac{\left(\frac{m}{V_f} - \frac{m}{V_0}\right)}{\frac{m}{V_f}} \times 100 \quad (\%) \quad \text{Equação 2}$$

em que: $\frac{m}{V_0}$ = massa volúmica aparente antes da compactação ou massa volúmica do produto em bruto; $\frac{m}{V_f}$ = massa volúmica aparente após compactação ou massa volúmica do produto reduzido.

Na Tabela 14 encontra-se representada a relação do escoamento de um determinado material com o índice de compressibilidade de Carr obtido.

Tabela 14– Relação do índice de compressibilidade de Carr com o escoamento

Índice de Carr (%)	Escoamento
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bom
18 - 21	Aceitável
23 - 35	Fraco
33 - 38	Muito fraco
> 40	Muitíssimo fraco

O **ângulo de espátula** (AE) providencia informações sobre o ângulo de ruptura ou ângulo relativo de fricção interna de um determinado material. Um material que apresente um escoamento considerado como livre, irá formar um ângulo de ruptura (ou fricção interna) de acordo com o tamanho das partículas presentes. Por seu lado, um material que não apresente um escoamento livre, vai apresentar um número irregular de ângulos de ruptura na lâmina da espátula. ⁽⁶⁷⁾

De modo a determinar o AE é necessário recorrer à seguinte fórmula de cálculo (Equação 3):

$$AE = \text{Arctg}\left(\frac{2h}{L}\right) \quad \text{Equação 3}$$

em que: h : altura do cone; L : largura da espátula.

Com a excepção dos materiais que apresentam um escoamento livre, o ângulo de espátula é sempre superior ao ângulo de repouso. O ângulo de espátula permite obter mais informação sobre o escoamento que o ângulo de repouso. Sendo que, quanto mais elevado for um ângulo de espátula de um determinado material, menor será o seu escoamento.

Considera-se que um pó apresenta boas características de escoamento quando manifesta um ângulo de repouso igual ou inferior a 30°. O fluxo do pó será reduzido ou dificultado na presença de ângulos de repouso superiores a 40°. ⁽⁶⁹⁾

A coesão e o **coeficiente de uniformidade** são propriedades alternativas utilizadas na avaliação de um escoamento. A coesão é utilizada em pós (contendo partículas muito finas) ou em materiais cujas forças coesivas possam efectivamente ser medidas. Por seu lado, o coeficiente de uniformidade é utilizado em granulados, onde a coesão superficial efectiva não é possível ser medida.

A coesão é um conceito que é referente às forças coesivas que existem à superfície de pequenas partículas. À partida não existem forças coesivas na superfície de um granulado, a não ser que seja exercida força a manter as partículas juntas. Algo que não se passa com os pós, os quais apresentam forças coesivas mensuráveis à superfície.

De modo a medir as forças de coesão, é necessário determinar a retenção de material (massa) nos diversos tamises com diferentes aberturas de malha, após vibração.

Este teste permite uma determinação da quantidade de energia que é necessária para destruir agregados de partículas coesivas num determinado tempo. Factores como a adesão, forças

electrostáticas, ou a tendência de partículas menores aderirem às partículas de maior dimensão, podem dar origem a resultados bizarros neste ensaio.

O coeficiente de uniformidade, vai ser determinado a partir da análise do tamanho de partículas de um granulado. Este coeficiente corresponde ao valor numérico que resulta da divisão da abertura de malha por onde passam 60% da amostra, pela abertura de malha por onde passa 10% da amostra. Assim sendo, quanto mais uniforme for a massa das partículas em forma e em tamanho, melhor será o escoamento apresentado.

De modo a avaliar as características de escoamento da fase intragranular após o processo de granulação a seco, foram determinados o Índice de compressibilidade de Carr e a velocidade de escoamento dos diferentes lotes desenvolvidos os quais se encontram resumidos na Tabela 15.

Tabela 15– Características de escoamento da fase intragranular dos lotes desenvolvidos.

Lote	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Velocidade de escoamento (s/100g) (Anel diâmetro: 10 mm)	18,5	18,6	24,5	24,5	20,4	17,5	18,0	19,7	19,8
Índice de compressibilidade de Carr (%)	20,0	18,2	20,4	20,9	17,7	20,0	18,5	19,5	19,0

Tendo em consideração que o fármaco X apresenta fracas características de escoamento, é possível verificar pelos resultados obtidos, que a utilização de um processo de fabrico por granulação a seco permitiu que, em todos os lotes desenvolvidos se verificasse a existência de um escoamento livre, contínuo e relativamente uniforme por um anel com um diâmetro de abertura de 10 mm. A amplitude verificada para os lotes desenvolvidos variou entre 17,5 segundos/100 gramas no lote 6 e 24,5 segundos/100 gramas, valor obtido no lote 3.

Foi escolhido neste ensaio utilizar um anel com um diâmetro de abertura de 10 mm porque é esta a dimensão aproximada do diâmetro interno do corpo da tremonha da máquina de comprimir, mas também, porque os punções utilizados apresentavam dimensões aproximadas. Deste modo é possível extrapolar que, não serão expectáveis problemas de uniformidade de massa durante a fase de compressão dos sistemas matriciais.

Relativamente ao índice de compressibilidade de Carr, constata-se que à semelhança do ensaio de determinação da velocidade de escoamento, não existe uma grande discrepância nos

resultados obtidos para os diferentes lotes, sendo que a amplitude dos resultados variou entre 17,7% do lote 5 e 20,9% do lote 4. De acordo com a Tabela 14, o escoamento da fase intragranular é considerado como aceitável para todos os lotes.

Tendo em consideração que o fármaco X constitui mais de 70% do sistema matricial e atendendo às fracas características de escoamento do mesmo, fica evidenciado que o processo de granulação a seco permitiu melhorar as características de escoamento da fase intragranular, o que poderá permitir a obtenção de sistemas matriciais com uma boa uniformidade de massa durante a fase de compressão.

3.4.2 Distribuição granulométrica

A classificação granulométrica de um pó/granulado pode ser realizada através da aplicação de diferentes técnicas, entre as quais podem-se destacar:

- Tamisação;
- Microscopia;
- Contador electrónico de partículas.

A técnica de **microscopia** baseia-se na utilização de um microscópio com o objectivo de determinar não só a forma, mas também a dimensão das partículas, sendo neste caso utilizado uma escala micrométrica.

A **contagem electrónica de partículas** é realizada com recurso a um equipamento – *Coulter*. Este dispositivo baseia-se no facto de que a passagem de partículas na proximidade dos eléctrodos existentes, vão provocar uma alteração na corrente eléctrica, a qual vai ser proporcional ao seu volume.

A **tamisação** é uma das técnicas mais usuais para efectuar a caracterização de pós/granulados, tendo sido a técnica utilizada na presente tese. Consiste na sobreposição de vários tamises, por ordem decrescente de abertura de malha (Figura 21).

Na base da série de tamises utilizados é colocado um receptáculo fechado (base) de modo a recolher a fracção de pó/granulado que não é retido pelos diversos tamises. ⁽¹⁰⁾ Foi esta a técnica utilizada na realização da classificação granulométrica da fase intragranular dos diversos granulados obtidos.

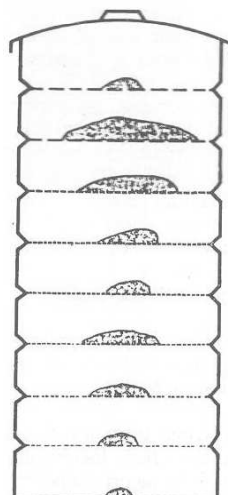


Figura 21– Representação do conjunto de tamises utilizados na técnica de tamisação para a caracterização de pós/granulados

Na Tabela 16 encontram-se representados os resultados obtidos na distribuição granulométrica da fase intragranular dos lotes produzidos.

Tabela 16– Distribuição granulométrica da fase intragranular dos lotes desenvolvidos (% cumulativa).

Abertura de malha (µm)	Massa das partículas (% cumulativa)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	35,2	38,4	36,1	44,1	41,3	42,1	42,6	40,2	37,9
90	42,7	46,8	46,6	54,4	49,6	49,3	50,7	49,8	47,0
125	54,6	55,5	57,5	65,0	60,8	61,7	61,2	60,8	58,3
180	65,4	62,2	65,4	73,4	68,1	68,7	68,2	68,6	66,7
250	76,0	68,2	72,4	79,8	74,1	74,6	73,8	75,1	73,5
355	85,3	75,8	80,1	86,4	80,8	81,3	80,3	82,2	80,8
500	85,4	86,2	89,6	93,6	89,4	89,4	88,7	90,5	89,4
710	97,8	94,1	96,4	98,1	95,8	95,8	95,2	96,7	96,0
850	100,0	99,8	99,5	99,8	99,9	99,8	99,8	99,9	99,8
1000	100,1	99,9	99,9	99,9	100,0	99,9	99,9	99,9	99,9
1400	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

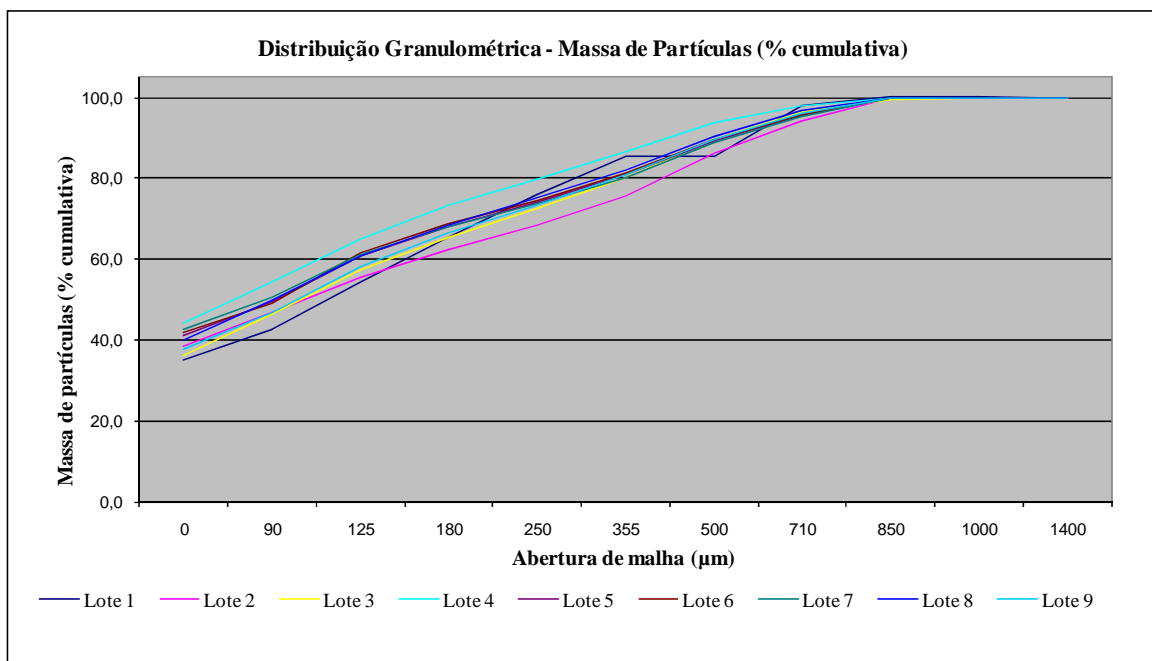


Figura 22– Distribuição granulométrica da fase intragranular dos lotes desenvolvidos (massa de partículas - % cumulativa).

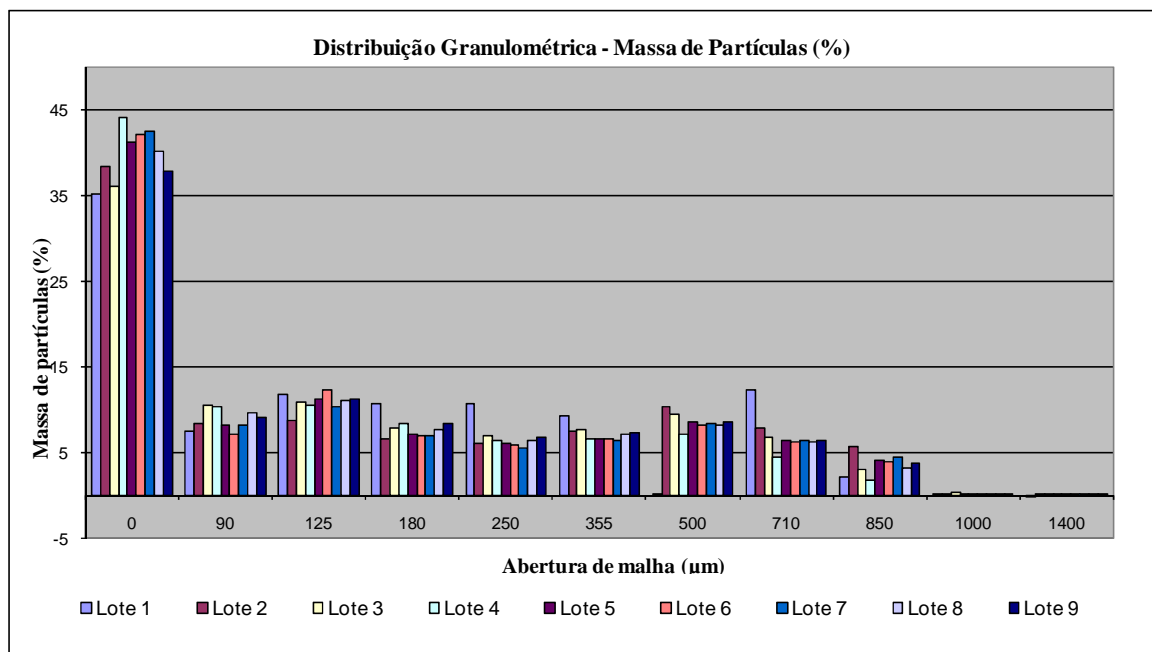


Figura 23– Distribuição granulométrica da fase intragranular dos lotes desenvolvidos (massa de partículas - %).

Perante os resultados obtidos na Tabela 16 e também pela Figura 22 e Figura 23 no que respeita à distribuição granulométrica dos lotes desenvolvidos, constata-se que não se verificam grandes diferenças nas partículas que constituem as fases intragranulares dos vários lotes.

Contudo há a referir que o granulado obtido do processo de granulação a seco é um granulado que apresenta uma elevada percentagem de partículas de pequena dimensão, uma vez que mais de 50% das partículas que constituem a fase intragranular dos diferentes lotes apresentam uma dimensão média de partícula de pelo menos 125 μm .

3.5 Uniformidade de massa

Durante o processo de compressão é fundamental a obtenção de uma boa uniformidade de massa, uma vez que parâmetros como a dosagem de uma formulação estão estreitamente relacionados com a massa dos comprimidos obtidos.

Na Tabela 17 encontram-se representados os resultados obtidos referentes à uniformidade de massa dos lotes produzidos.

Tabela 17– Uniformidade de massa dos comprimidos nos diferentes lotes desenvolvidos.

Unidade (mg)	Lote								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	706	691	698	706	696	698	703	702	699
2	708	699	698	700	695	706	700	702	697
3	710	701	690	703	697	695	701	704	704
4	700	697	696	698	694	693	700	705	694
5	704	694	696	697	693	690	705	704	700
6	705	695	705	704	692	697	699	702	692
7	704	690	702	692	695	690	700	705	698
8	703	703	702	691	693	695	695	700	696
9	702	701	705	700	689	696	692	701	696
10	703	706	691	694	707	707	689	701	697
11	702	704	697	693	711	707	700	702	697
12	703	686	699	705	707	705	696	703	694
13	699	712	707	696	708	705	703	702	695
14	701	703	699	694	704	701	705	699	694
15	706	700	697	692	703	706	699	703	705
16	700	706	694	695	707	689	698	693	698
17	699	702	696	692	703	702	703	700	704
18	700	701	690	689	702	703	697	701	702
19	700	698	699	692	708	706	696	707	697
20	698	690	696	705	704	696	705	694	694
Massa Média (mg)	703	699	698	697	700	699	699	702	698
Min. (mg)	698	686	690	689	689	689	689	693	692
Máx. (mg)	710	712	707	706	711	707	705	707	705
Desvio padrão (mg)	3	6	5	5	7	6	4	3	4
Desvio padrão relativo (%)	0	1	1	1	1	1	1	0	1

Tendo em consideração os resultados obtidos pode-se concluir que os comprimidos de todos os lotes desenvolvidos possuem uma boa uniformidade de massa, uma vez que nenhuma unidade difere da massa média em mais do que 5 %, cumprindo assim o critério de aceitação definido na EP. ⁽¹⁰⁾

Este facto vem uma vez mais salientar que a utilização do processo de granulação a seco permitiu, efectivamente, melhorar o escoamento da fase intragranular e garantir a obtenção de um processo de compressão controlado, em termos da massa pretendida para o sistema farmacêutico.

3.6 Resistência à ruptura

Este ensaio destina-se a medir a resistência à ruptura dos comprimidos, também designada por dureza, a qual é avaliada pela força que é necessário exercer para provocar a ruptura dos mesmos por esmagamento. O valor obtido neste ensaio é deveras importante, uma vez que o factor - dureza tem influência no processo de libertação de um fármaco numa formulação, podendo este ser mais rápido ou mais lento consoante a força aplicada.

É crucial manter o valor do parâmetro **dureza** dentro de um intervalo apertado, o qual foi definido ser de 150 a 180 N. O intuito é de eliminar o efeito deste parâmetro na libertação do fármaco, de modo a que uma possível alteração verificada na libertação da substância activa X a partir do sistema matricial seja apenas devido à alteração do grau de viscosidade do HPMC utilizado e não como consequência da força de compressão aplicada.

Na Tabela 18 encontram-se representados os resultados obtidos referentes ao ensaio de dureza realizado nos lotes produzidos.

Tabela 18– Dureza (em Newton) dos comprimidos nos diferentes lotes desenvolvidos.

Unidade (N)	Lote								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	106	171	164	167	171	152	162	160	160
2	108	176	166	173	173	159	156	162	163
3	109	173	154	171	162	154	160	161	158
4	113	181	165	165	165	159	159	165	157
5	109	179	163	163	166	166	163	162	159
6	115	183	168	170	166	158	158	156	164
7	103	167	164	158	159	158	166	162	161
8	100	178	155	161	168	149	157	166	165
9	107	175	168	162	170	152	164	157	163
10	121	183	155	167	166	152	168	164	160
Dureza Média (N)	109	177	162	166	167	156	161	162	161
Min. (N)	100	167	154	158	159	149	156	156	157
Máx. (N)	121	183	168	173	173	166	168	166	165
Desvio padrão (N)	6	5	5	5	4	5	4	3	3
Desvio padrão relativo (%)	6	3	3	3	2	3	2	2	2

Tendo em conta os resultados obtidos constata-se que foi possível manter o parâmetro de dureza média dos sistemas matriciais dentro do intervalo estipulado a quando da elaboração do protocolo experimental.

Contrariamente ao expectável, não foi possível aumentar a dureza média dos comprimidos do lote 1 para além do valor apresentado na tabela, i.e., 121N. Apesar de terem sido aplicadas forças de compressão crescentes, não se verificou qualquer alteração significativa na dureza dos comprimidos, para além do valor obtido ($109 \pm 6\text{N}$).

No lote 1 foi utilizado o Avicel® PH200, o qual apresenta uma melhoria nas características de escoamento relativamente às demais celulosas microcristalinas (CMC). Este facto foi tido em consideração devido à fraca capacidade de escoamento apresentada pelo fármaco X e também derivado da elevada quantidade de substância activa em formulação. A CMC é sobejamente conhecida pelas boas características de escoamento, compressibilidade e compactibilidade apresentadas. No entanto, estas características podem variar consoante o processo de fabrico utilizado na obtenção da CMC, que define as diferentes CMC existentes comercialmente. ⁽⁷⁰⁾

É possível que a causa para a obtenção de comprimidos com uma dureza média inferior às obtidas nos restantes lotes com HPMC, seja devida à utilização de uma CMC com melhores características de escoamento, i.e., partículas com maior dimensão (Tamanho médio de partícula = $180\text{ }\mu\text{m}$)⁽⁴⁷⁾, permitindo a existência de espaços de ar intersticiais.

Apesar de tudo, este lote foi elaborado com o intuito de demonstrar o efeito da libertação imediata da substância activa X, sendo que este objectivo não é alterado pelo facto de não se atingirem as durezas propostas no protocolo experimental.

A utilização da celulose microcristalina em substituição do HPMC deve-se ao facto de ser um excipiente igualmente composto por celulose e adicionado à formulação com funções de diluente. O intuito é o de minimizar os efeitos de alteração da libertação da substância activa associados à utilização do excipiente.

3.7 Desagregação

O ensaio de desagregação destina-se a determinar o tempo de desagregação de formas farmacêuticas sólidas como cápsulas e comprimidos num meio líquido.

Considera-se que a desagregação de uma forma farmacêutica foi atingida quando não existe qualquer resíduo da unidade em ensaio sobre a rede. Contudo, a subsistir algum resíduo este terá que ser apenas uma massa mole, que não inclua qualquer núcleo palpável e não intumescido. Fragmentos de revestimento, no caso de comprimidos revestidos ou invólucros no caso de cápsulas, são exemplos de outros tipos de resíduos que podem eventualmente subsistir e em que o seu desaparecimento não determina o tempo final de desagregação, uma vez que estes resíduos podem aderir à face inferior de discos, no caso da sua utilização durante o ensaio.

Foi determinado o tempo de desagregação para cada um dos lotes desenvolvidos até um tempo final de 15 minutos, o qual é o tempo estipulado para comprimidos não revestidos de libertação imediata.⁽⁷¹⁾

Na Tabela 19 encontram-se representados os resultados obtidos referentes ao ensaio de desagregação realizado nos lotes produzidos.

Tabela 19– Tempo de desagregação dos comprimidos nos diferentes lotes desenvolvidos.

Tempo de desagregação (minutos)	Lote								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	0,5	> 15	> 15	>15	> 15	> 15	> 15	> 15	> 15

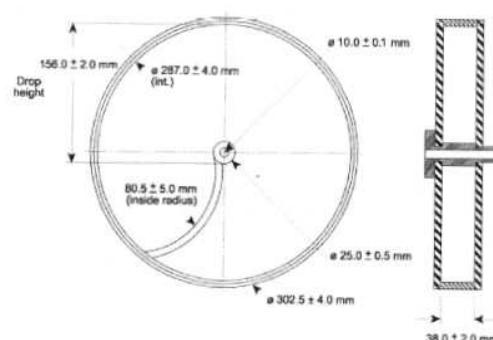
Perante os resultados obtidos posso constatar que ao fim de 15 minutos de ensaio não se verificou a desagregação do sistema matricial com a excepção do lote 1. Este facto realça a acção do HPMC como agente formador de matriz em detrimento da CMC utilizada no lote 1.

Após os 15 minutos, os lotes 2 a 9 apresentavam a formação de uma camada gelificante que envolvia o sistema matricial, o que é ilustrativo da rápida hidratação do HPMC, a qual é crucial para o impedimento de uma desagregação prematura do sistema farmacêutico, assegurando o seu correcto funcionamento.

3.8 Friabilidade

A friabilidade mede a resistência mecânica dos comprimidos não revestidos às diferentes manipulações, correspondendo ao fenómeno pelo qual a superfície do sistema farmacêutico é danificada ou apresenta sinais de abrasão ou de ruptura resultantes de choques mecânicos ou do atrito.

Na Figura 24 encontra-se representada as dimensões do tambor utilizado no ensaio de friabilidade.

**Figura 24**– Figura representativa das dimensões do tambor no ensaio de friabilidade. ⁽¹⁰⁾

O cálculo do valor de friabilidade (f) é definido pela Equação 4:

$$f = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100 \quad \text{Equação 4}$$

em que: P_i = massa inicial dos comprimidos; P_f = massa final dos comprimidos após 100 rotações do tambor.

O valor de friabilidade tem que ser igual ou inferior a 1% para além de não poderem existir comprimidos partidos e/ou lascados após o término do ensaio. ⁽¹⁰⁾

Na Tabela 20 encontram-se representados os resultados obtidos referentes ao ensaio de friabilidade realizado nos lotes produzidos.

Tabela 20– Friabilidade dos comprimidos nos diferentes lotes desenvolvidos.

Friabilidade (4 min. a 25 rpm - %)	Lote								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	NR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

NR – não realizado

Perante os resultados obtidos constata-se que a perda percentual de massa no sistema farmacêutico é reduzida, não se verificando a existência de comprimidos lascados ou partidos após o término do ensaio. Este facto é revelador que o intervalo de durezas estipulado para os sistemas matriciais é adequado às diferentes manipulações que estes sistemas poderão ser alvo.

O ensaio de friabilidade foi apenas realizado nos sistemas matriciais contendo HPMC, e foi por esta razão que o mesmo não foi realizado no lote 1, no qual, a HPMC foi substituída por celulose microcristalina. Tal como já foi referido, este lote foi realizado apenas com o intuito de avaliar a libertação não modificada apresentada pelo fármaco X.

3.9 Sistemas de análise do produto acabado – Ensaio de dissolução

3.9.1 Generalidades

A libertação de uma substância activa no organismo pode ser quantificada “*in vivo*” através da análise de amostras de urina ou de plasma nos tempos de colheita pré-determinados em protocolo.

No entanto, torna-se impraticável a utilização desta técnica por rotina, numa fase de desenvolvimento de uma formulação. Este facto levou à implementação de técnicas “*in vitro*” alternativas aos processos “*in vivo*”, devidamente definidas em farmacopeias.

Os ensaios de dissolução são indispensáveis para a compreensão dos mecanismos de libertação da substância activa, apresentando as seguintes vantagens:

- Optimização da formulação durante a fase de desenvolvimento e de estabilidade;
- Previsão do comportamento da formulação “*in vivo*”;
- Criação de técnicas de rotina ao nível do controlo de qualidade, que permitem assegurar a consistência dos lotes produzidos.

Apesar de ter sido uma técnica desenvolvida inicialmente para formas orais, o seu âmbito de aplicação já evoluiu para sistemas transdérmicos, tópicos e supositórios.

O objectivo da utilização de meios de análise apresentando diferentes valores de pH prende-se exactamente com a tentativa de previsão do comportamento “*in vivo*” da formulação. Assim sendo, o meio de análise – Ácido clorídrico (HCl) 0,1N, procura igualar as condições de acidez verificadas a nível gástrico, com um pH que varia entre 1,0 a 1,5. Por seu lado, o Tampão fosfato 0,05M pH 6,8, pretende simular as condições ao nível do intestino delgado, um local maioritariamente de absorção dos fármacos no tracto gastro-intestinal. ⁽⁷²⁻⁷⁵⁾

3.9.2 Espectroscopia U.V./Vis.

Uma substância pode emitir ou absorver radiação num determinado comprimento de onda quando é excitada por acção de um fonte de energia. Da análise espectroscópica de uma substância resulta o conhecimento sobre a sua estrutura nomeadamente, a geometria de ligação, o comprimento das ligações químicas, a natureza química dos ligandos, entre outras. ⁽⁷⁶⁾

A técnica de espectroscopia de U.V./Vis. consiste na utilização da luz no espectro do visível e do ultravioleta como fonte de energia de excitação. Nesta gama, as moléculas sujeitas a excitação sofrem sobretudo transições electrónicas.

A quantificação da concentração de uma substância em solução exposta a um espectro de luz no visível e no ultravioleta é conseguida através da aplicação da lei de Lambert-Beer (Equação 5). Esta lei estipula a existência de uma relação linear entre a concentração de uma substância em solução e a absorção de luz pela mesma.

$$A = \varepsilon \times c \times L$$

Equação 5

em que: A = absorvência; ε = absortividade molar; c = concentração da substância em solução expressa em moles/litro; L = percurso óptico.

A lei de Lambert-Beer sofre contudo de algumas limitações associadas a desvios instrumentais e a desvios químicos. Os desvios químicos são resultantes de alterações químicas associadas à concentração por exemplo, em soluções muito concentradas nas quais a distância média intermolecular é reduzida, pode conduzir a uma diminuição da quantidade de luz transmitida. ⁽⁷⁷⁾

Por seu lado, os desvios instrumentais dependem das limitações instrumentais, nomeadamente do equipamento e do modo como é realizada a medição.

Para uma espectroscopia no visível, cuvetes de vidro podem ser utilizadas, mas quando existe leitura na gama do ultravioleta é imperativo a utilização de material que não absorva neste espectro, como é o caso do quartzo.

3.9.3 Linearidade para o método de análise dos perfis de dissolução no produto acabado

A libertação controlada de fármacos pressupõe uma libertação lenta e gradual de uma ou mais substâncias activas ao longo do tempo. É pois necessário que o método utilizado na quantificação do fármaco X libertado ao longo do tempo permita uma correcta determinação da substância activa, mesmo que as suas concentrações em solução sejam reduzidas.

Deste modo, a avaliação da resposta analítica do fármaco X numa gama alargada de concentrações é fundamental para uma maior confiança nos resultados a obter, mas também para conhecer as limitações do método analítico utilizado. Assim sendo, procedeu-se à realização de um ensaio de linearidade. ⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾

A linearidade da resposta analítica obtida foi testada nos diferentes meios de análise (HCl 0,1N, Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8), em que os vários níveis de concentração de fármaco X avaliados variam entre 50 µg/mL e 600 µg/mL.

Ácido Clorídrico (HCl) 0,1N

O método analítico demonstrou ser linear na gama alargada de concentrações de trabalho para o meio de análise HCl 0,1N, entre 50 µg/mL e 600 µg/mL, com a seguinte recta de calibração (Equação 6):

$$y = 0,0032x + 0,0168$$

Equação 6

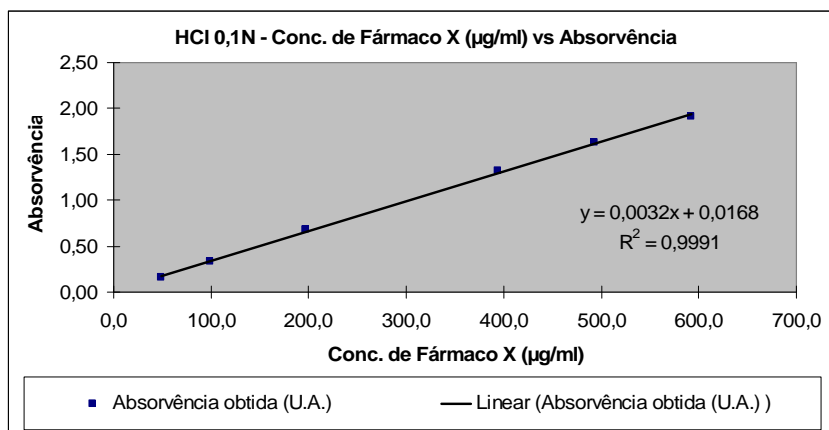


Figura 25– Recta de calibração para o meio de análise HCl 0,1N.

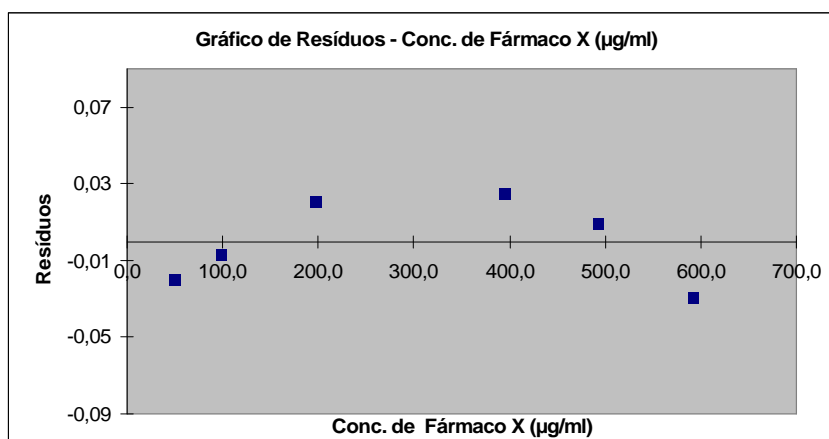


Figura 26– Gráfico de resíduos para o meio de análise HCl 0,1N.

Através da análise dos resíduos é possível verificar que estes tendem a distribuírem-se próximo do zero, para o meio de análise HCl 0,1N.

Tampão fosfato 0,05M pH 4,5

O método analítico em tampão fosfato 0,05M pH4,5 mostrou, à semelhança do meio HCl 0,1N, ser linear na gama de concentrações de trabalho entre 50 µg/mL e 600 µg/mL, com a seguinte recta de calibração (Equação 7) :

$$y = 0,0032x + 0,0118$$

Equação 7

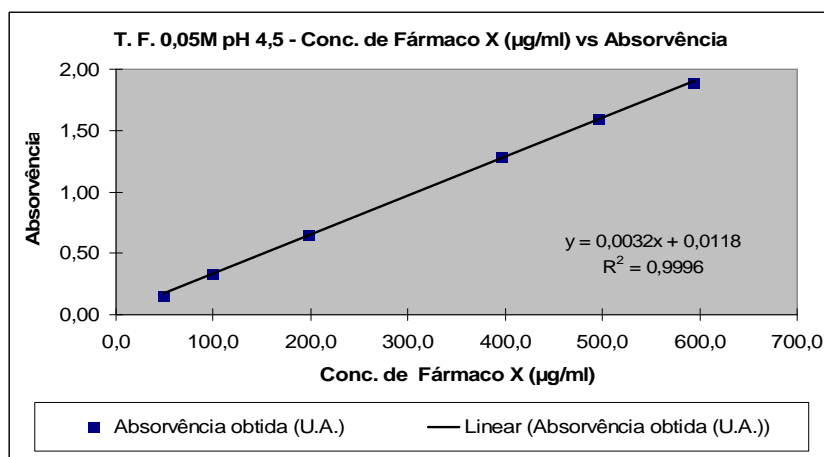


Figura 27– Recta de calibração para o meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 4,5.

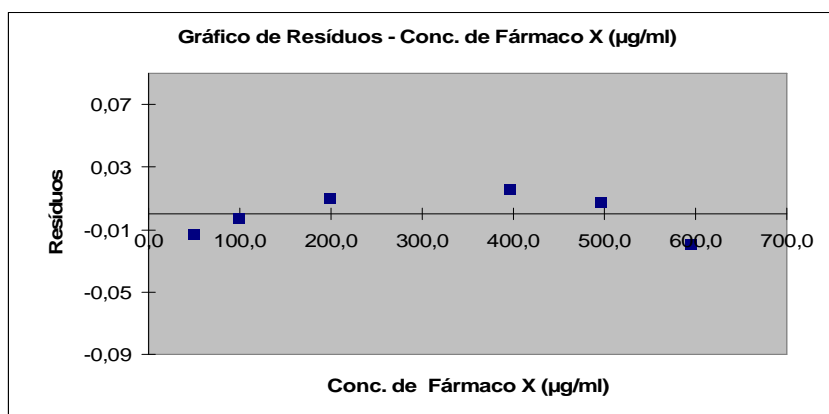


Figura 28– Gráfico dos resíduos para o meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 4,5.

Através da análise dos resíduos é possível constatar que estes tendem a distribuírem-se em torno do zero, para o meio de análise tampão fosfato 0,05M pH 4,5, à semelhança do verificado no meio HCl 0,1N.

Tampão fosfato 0,05M pH 6,8

Tal como nos meios anteriores, também no tampão fosfato 0,05M pH 6,8 o método analítico demonstrou ser linear numa gama alargada de concentrações de trabalho entre 50 µg/mL e 600 µg/mL, com a seguinte recta de calibração (Equação 8):

$$y = 0,0032x + 0,018$$

Equação 8

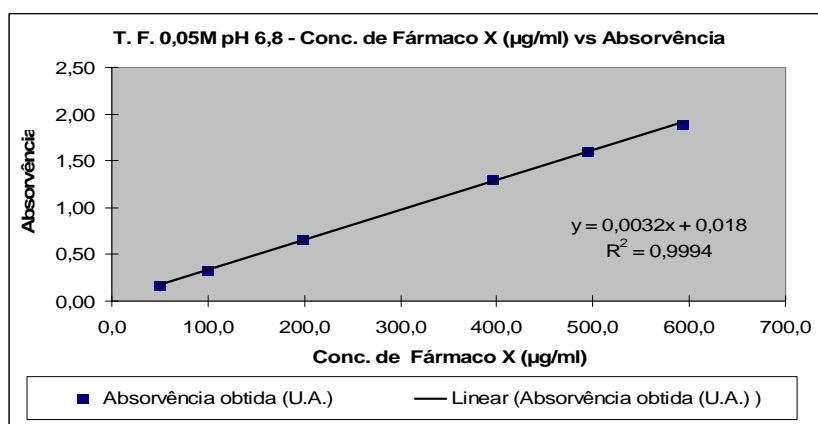


Figura 29– Recta de calibração para o meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 6,8.

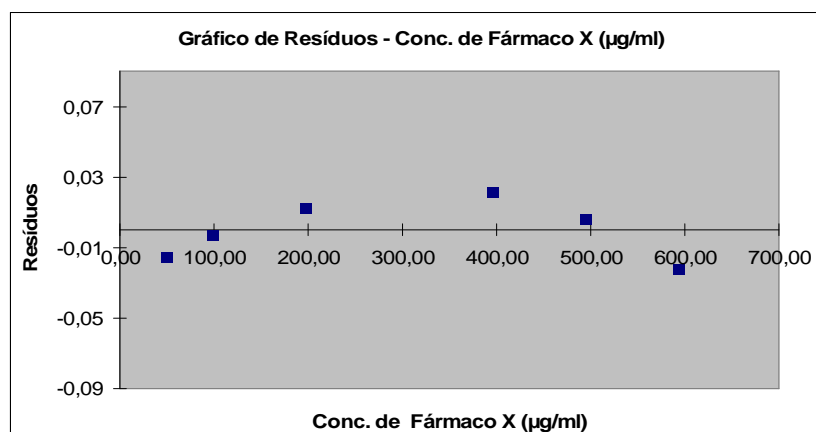


Figura 30– Gráfico dos resíduos para o meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 6,8.

Através da análise dos resíduos é possível verificar que estes tendem a distribuírem-se para valores próximos do zero, no meio de análise Tampão fosfato 0,05M pH 6,8.

3.9.4 Perfis de dissolução - Resultados

Neste capítulo serão avaliados os resultados obtidos nos perfis de dissolução dos diferentes lotes desenvolvidos na execução desta tese.

A avaliação dos resultados é realizada em 2 etapas distintas, em que numa primeira etapa pretendo avaliar o perfil de dissolução de cada lote elaborado nos diferentes meios de análise. Com esta comparação, pretendo avaliar se a libertação do fármaco X ao longo do ensaio é similar numa gama alargada de valores de pH. Esta comparação vai ser realizada através da aplicação do factor de similaridade e de diferença. Uma vez que se trata de um sistema de libertação modificada por via oral é relevante efectuar esta comparação numa gama alargada de valores de pH, similar ao ambiente verificado “*in vivo*” no tracto gastrointestinal.

A outra etapa de análise consiste na comparação dos vários lotes desenvolvidos em cada um dos meios de análise. Deste modo, pretendo verificar a existência ou não de diferenças nos vários lotes desenvolvidos, e averiguar se essas diferenças se devem à aplicação do HPMC com uma diferente viscosidade.

3.9.4.1 Factor de similaridade e factor de diferença

A necessidade de um conhecimento profundo por parte da Food and Drug Administration (FDA) que evidenciasse as relações num determinado fármaco, entre o seu comportamento *in vitro*, mediante a dissolução apresentada e a comparação com a sua *performance in vivo*, através da sua disponibilidade, despoletou no desenvolvimento de métodos que permitissem demonstrar essas diferenças nas formulações sem que fosse necessário recorrer aos dispendiosos ensaios de bioequivalência *in vivo*.

Dos vários métodos emergentes, surgiu o desenvolvimento de equações que permitiam quantificar de uma forma rigorosa o grau de semelhança entre dois perfis de dissolução de formulações distintas, o factor de similaridade e o factor de diferença. ⁽⁸²⁻⁸⁷⁾

O factor de diferença (f_1) avalia o erro relativo associado à comparação entre duas formulações, estando definida pela Equação 9:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad \text{Equação 9}$$

em que: n = número de pontos em análise; R_t = percentagem solubilizada da substância referência no tempo t ; T_t = percentagem solubilizada da substância teste no tempo t .

Para que as formulações possam ser consideradas similares entre si, o valor do f_1 terá que está compreendido entre 0 e 15. ⁽⁸²⁾

O factor de similaridade (f_2) representa a equivalência entre duas formulações em comparação, sendo definida pela Equação 10:

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad \text{Equação 10}$$

Para que as formulações possam ser consideradas similares entre si, o valor do $f2$ terá que está compreendido entre 50 e 100. No caso em que as formulações apresentam um valor de dissolução superior a 85 % aos 15 minutos de ensaio, são consideradas como sendo equivalentes sem ser necessário aplicar o $f2$.⁽⁸²⁾

3.9.4.2 Perfis de dissolução – Comparação por lote desenvolvido

- **Lote 1 - Avicel® PH 200**

Tabela 21– Lote 1 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	96,3	96,2	96,1	96,2	96,3	96,4	96,5	96,6
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	97,6	97,6	97,7	97,7	97,9	98,2	98,3	98,4
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	97,0	97,1	97,0	97,1	97,2	97,6	97,8	98,1

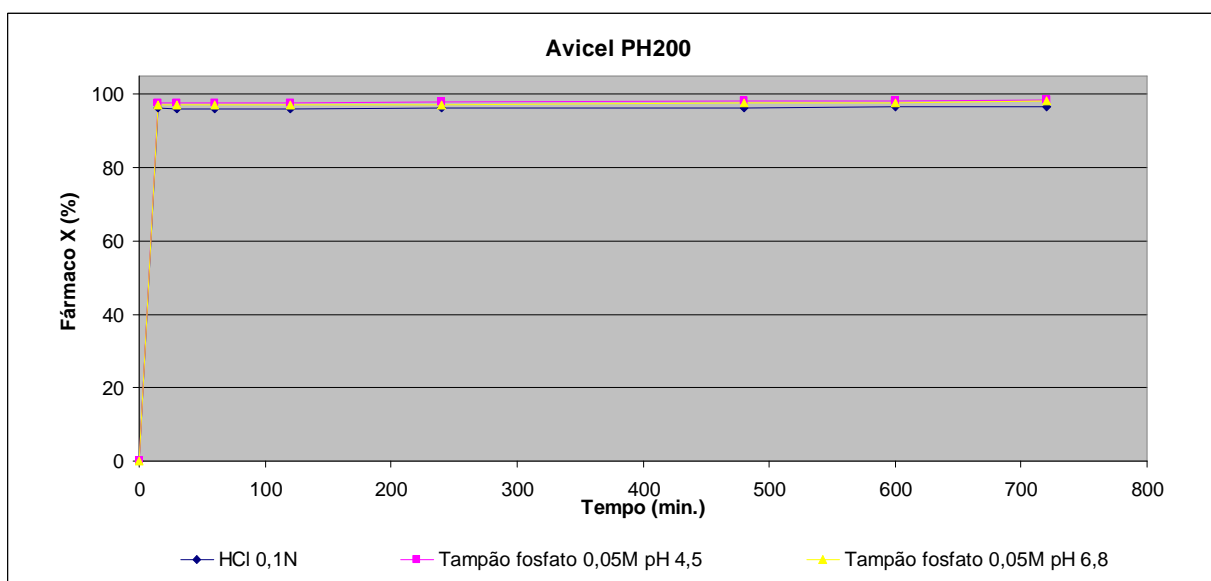


Figura 31– Lote 1 – Comparativo de perfis de dissolução.

O lote 1 apresenta uma libertação similar do fármaco X nos diferentes meios de análise, não sendo necessário calcular o factor de similaridade, uma vez que a quantidade de substância activa solubilizada no meio ao fim de 15 minutos de ensaio é superior a 85 %.

Pelos resultados obtidas na Tabela 21 é possível constatar a rápida libertação e solubilização do fármaco X, que no primeiro tempo de análise já se apresenta totalmente solubilizado nos 3 meios em ensaio.

• **Lote 2 – Methocel K100M[®]**

Tabela 22– Lote 2 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	16,0	23,9	35,3	51,5	73,2	95,2	98,5	99,8
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	16,5	24,4	35,7	51,8	73,4	95,8	99,4	100,8
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	16,1	23,9	34,9	50,6	71,6	93,5	96,9	98,1

Tabela 23– Lote 2 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.

Comparação entre meios	f_1	f_2
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,8	98,1
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	1,6	92,1
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	2,4	88,7

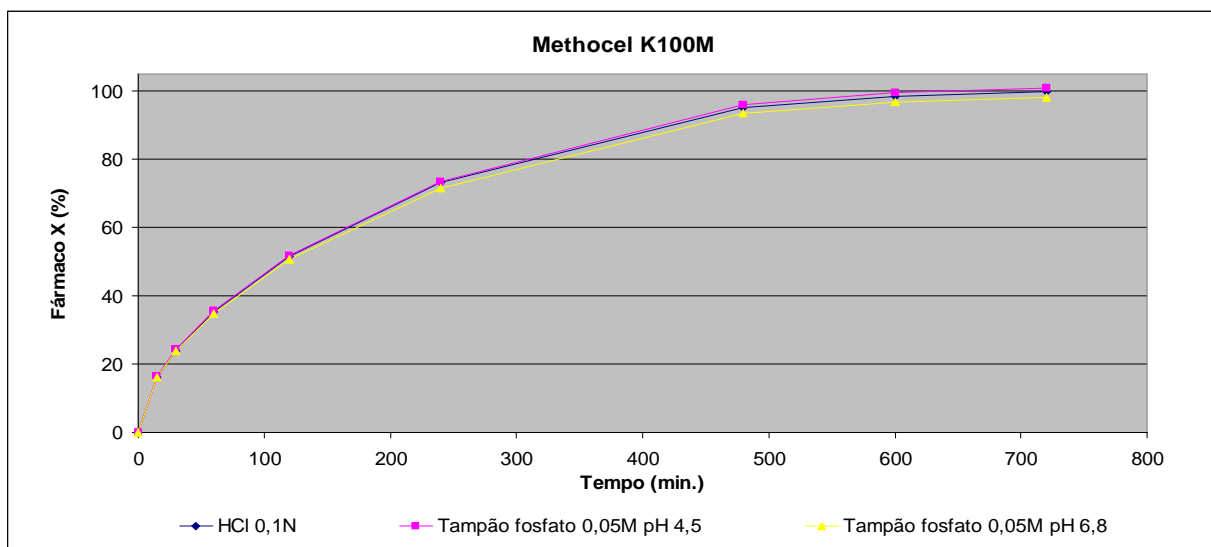


Figura 32– Lote 2 – Comparativo de perfis de dissolução.

Pelos resultados obtidos na Tabela 23, pode-se afirmar que o lote 2 apresenta uma libertação lenta e gradual da substância activa X, sendo o perfil de dissolução similar em qualquer um dos meios em análise.

A utilização do HPMC como agente formador de matriz permitiu a libertação lenta a partir do sistema matricial, sendo que esta libertação não foi influenciada pela acção do pH.

- **Lote 3 – Methocel K15M[®]**

Tabela 24– Lote 3 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	16,7	24,9	36,6	53,3	75,7	97,4	100,0	100,7
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	15,1	23,0	34,4	50,6	72,6	94,6	97,4	98,3
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	16,0	23,7	34,9	51,0	73,0	94,5	97,1	98,0

Tabela 25– Lote 3 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.

Comparação entre meios	f_1	f_2
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	4,7	78,9
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	3,8	81,9
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	1,0	97,0

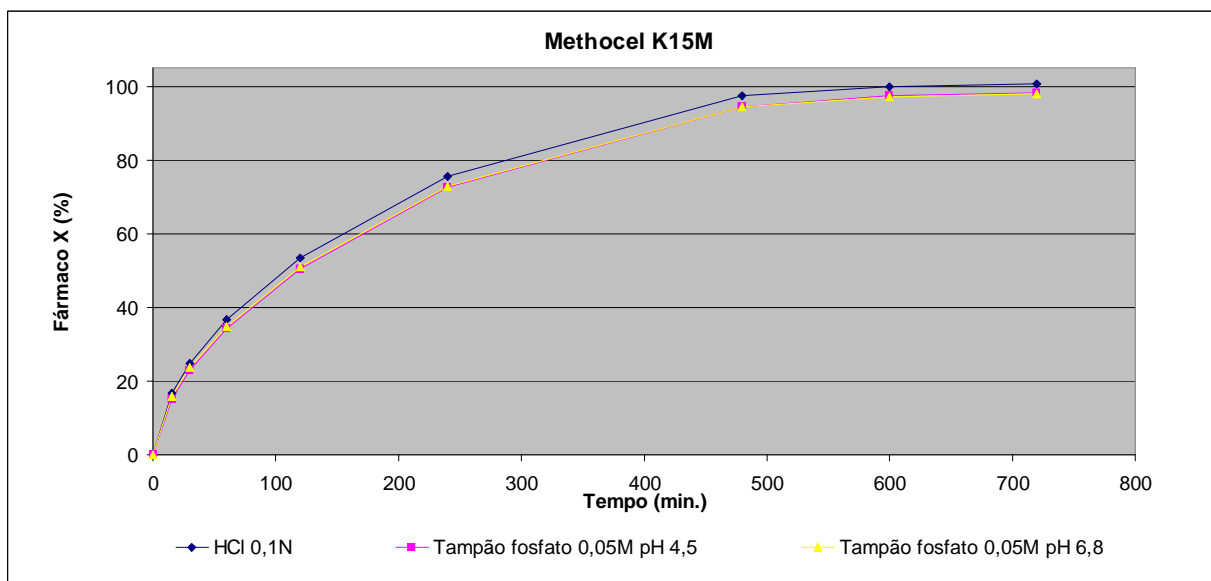


Figura 33– Lote 3 – Comparativo de perfis de dissolução.

À semelhança do lote 2, também os resultados obtidos neste lote com a Tabela 25, permitem afirmar que ocorre uma libertação lenta e gradual da substância activa X a partir do sistema matricial, independentemente do pH do meio em análise.

- **Lote 4 – Methocel K4M[®]**

Tabela 26– Lote 4 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	15,7	23,2	34,4	50,7	72,7	93,7	96,2	96,9
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	15,9	24,1	35,9	52,8	74,9	96,0	98,2	99,0
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	16,2	24,2	35,9	52,7	74,2	94,8	96,9	97,4

Tabela 27– Lote 4 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.

Comparação entre meios	f_1	f_2
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	3,2	85,1
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	2,6	88,7
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,8	96,8

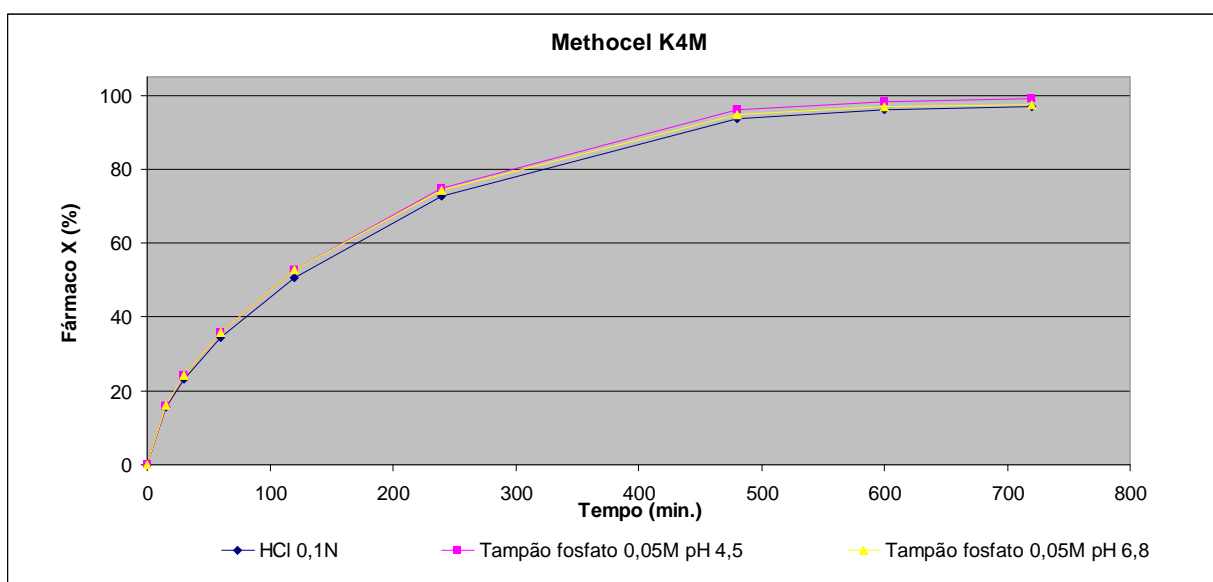


Figura 34– Lote 4 – Comparativo de perfis de dissolução.

Pelos resultados obtidos na Tabela 27, pode-se afirmar que o lote 4 apresenta uma liberação lenta e gradual da substância activa X, sendo o perfil de dissolução similar em qualquer um dos meios em análise, à semelhança dos lotes anteriores.

A utilização do HPMC como agente formador de matriz permitiu, uma vez mais, a liberação lenta a partir do sistema matricial, sendo que esta liberação não foi influenciada pela acção do pH.

- **Lote 5 – Methocel E5[®]**

Tabela 28– Lote 5 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	53,5	83,8	97,1	97,2	97,3	97,5	97,7	97,7
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	53,3	82,5	98,9	99,1	99,1	99,5	99,6	99,8
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	52,1	82,2	98,2	98,5	98,7	98,8	99,0	99,0

Tabela 29– Lote 5 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.

Comparação entre meios	f_1	f_2
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	1,4	89,4
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	1,7	88,4
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,9	94,4

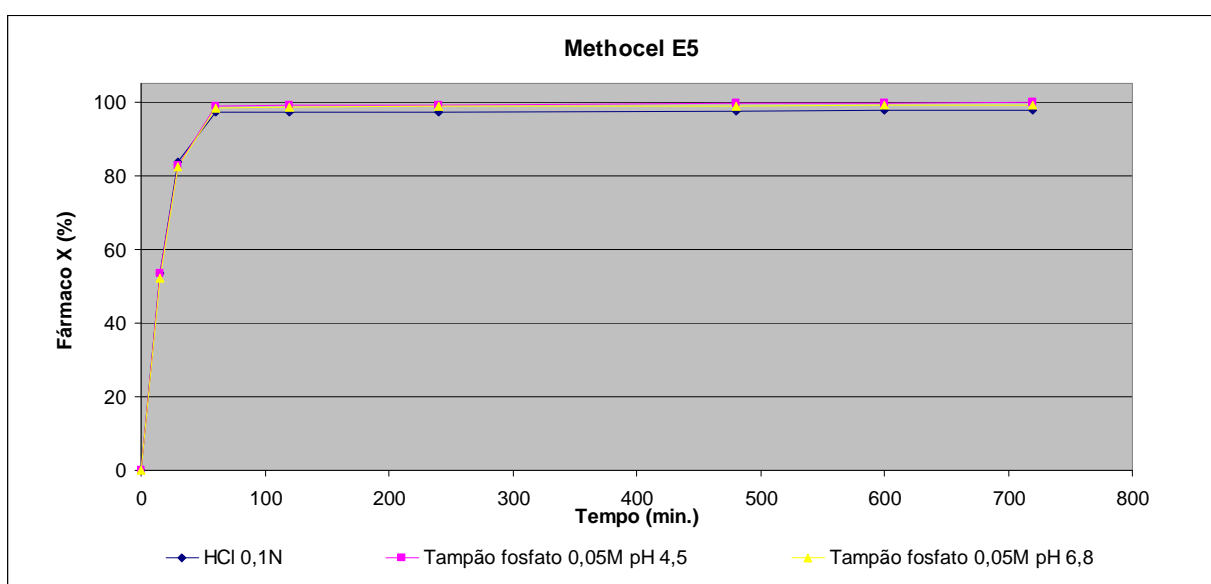


Figura 35– Lote 5 – Comparativo de perfis de dissolução.

À semelhança dos lotes anteriores, também os resultados obtidos neste lote com a Tabela 29 permitem afirmar que a libertação da substância activa X do sistema matricial é independente do pH do meio em análise.

• **Lote 6 – Methocel E5[®] (80%) + Methocel K4M[®] (20%)**

Tabela 30– Lote 6 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	31,8	52,1	77,7	95,8	98,7	98,9	99,0	98,9
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	33,2	52,0	75,7	95,1	97,1	97,5	97,6	97,8
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	31,4	50,4	74,7	95,0	98,9	99,2	99,2	99,5

Tabela 31– Lote 6 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.

Comparação entre meios	f_1	f_2
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	1,6	89,6
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	2,3	84,5
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	1,8	89,2

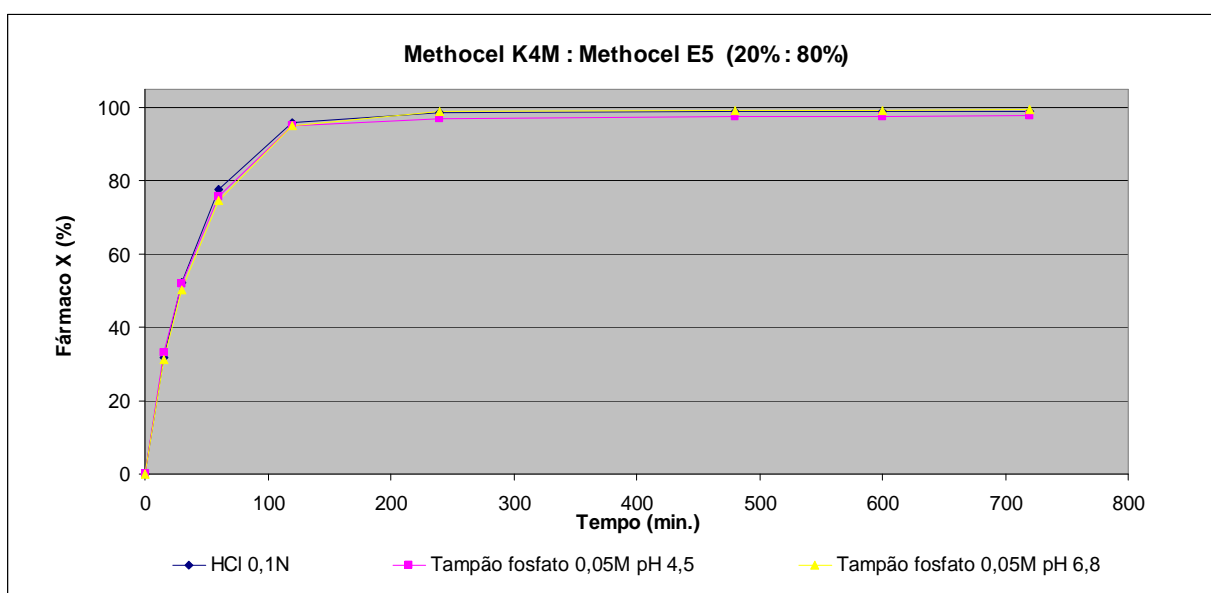


Figura 36– Lote 6 – Comparativo de perfis de dissolução.

Pelos resultados obtidos na Tabela 31, pode-se afirmar que o lote 6 apresenta uma libertação gradual da substância activa X, sendo o perfil de dissolução similar em qualquer um dos meios em análise, à semelhança dos lotes anteriores.

A utilização do HPMC como agente formador de matriz permitiu, uma vez mais, a libertação lenta a partir do sistema matricial, sendo que esta libertação não foi influenciada pela acção do pH.

• **Lote 7 – Methocel E5[®] (60%) + Methocel K4M[®] (40%)**

Tabela 32– Lote 7 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	18,9	28,8	43,2	63,7	86,9	97,0	97,2	97,4
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	18,1	27,0	40,2	59,0	82,4	96,5	96,9	97,1
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	18,7	28,4	42,1	60,7	82,6	97,7	98,2	98,1

Tabela 33– Lote 7 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.

Comparação entre meios	f_1	f_2
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	4,5	74,7
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	2,9	80,7
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	2,2	89,1

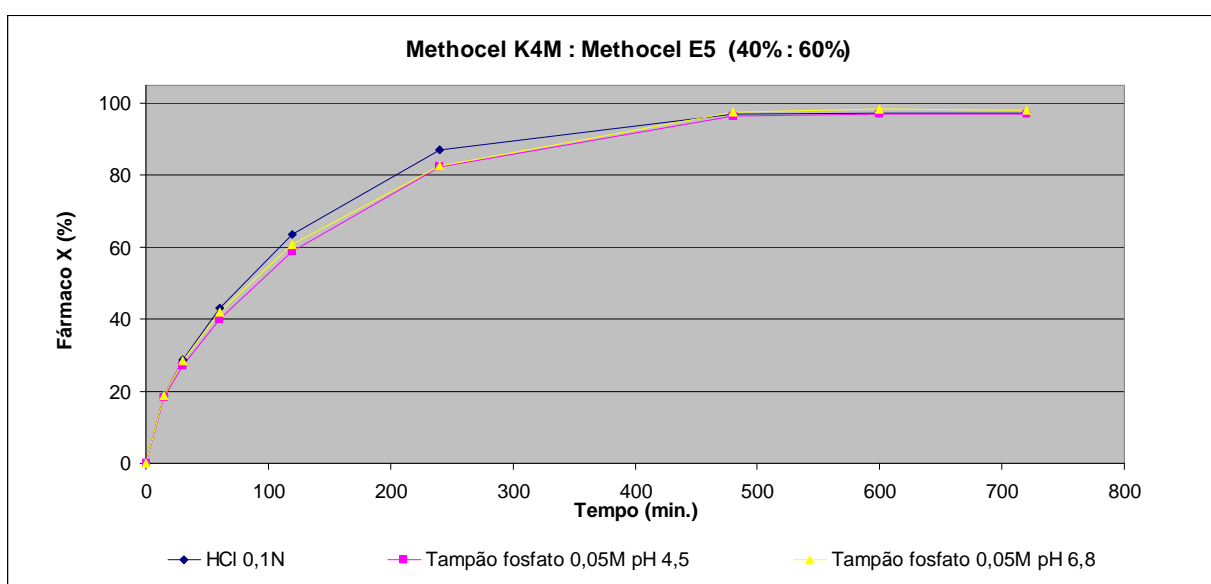


Figura 37– Lote 7 – Comparativo de perfis de dissolução.

À semelhança dos lotes anteriores, também os resultados obtidos neste lote (Tabela 33) permitem afirmar que a libertação da substância activa X do sistema matricial é independente do pH do meio em análise.

• **Lote 8 – Methocel E5[®] (40%) + Methocel K4M[®] (60%)**

Tabela 34– Lote 8 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	16,3	24,4	36,6	54,3	78,2	97,1	97,9	98,2
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	16,8	25,2	37,6	55,3	78,2	97,4	98,6	99,1
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	16,7	25,3	38,3	56,1	78,0	96,1	97,2	97,6

Tabela 35– Lote 8 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.

Comparação entre meios	f_1	f_2
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	1,2	95,6
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	2,0	90,7
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	1,0	95,7

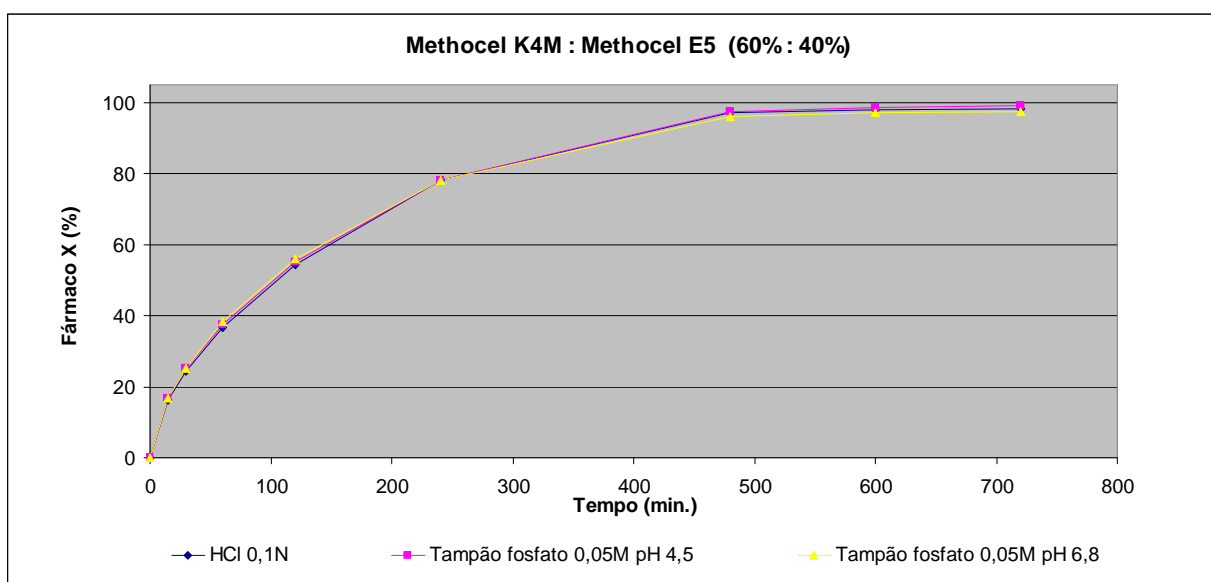


Figura 38– Lote 8 – Comparativo de perfis de dissolução.

Pelos resultados obtidos na Tabela 35, pode-se afirmar que o lote 8 apresenta uma liberação lenta e gradual da substância activa X, sendo o perfil de dissolução similar em qualquer um dos meios em análise, à semelhança dos lotes anteriores.

A utilização do HPMC como agente formador de matriz permitiu, uma vez mais, a liberação lenta a partir do sistema matricial, sendo que esta liberação não foi influenciada pela acção do pH.

• **Lote 9 – Methocel E5[®] (20%) + Methocel K4M[®] (80%)**

Tabela 36– Lote 9 – Comparativo de perfis de dissolução.

Meios de análise	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
HCl 0,1N	0,0	16,1	23,9	35,4	52,1	74,8	95,6	97,3	97,7
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	0,0	16,2	24,2	35,8	52,5	74,1	94,1	95,9	96,8
Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,0	15,6	23,1	35,2	52,6	74,4	94,1	96,1	97,0

Tabela 37– Lote 9 – Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários meios de análise.

Comparação entre meios	f_1	f_2
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	1,1	95,4
HCl 0,1N e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	1,3	94,9
Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 e Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	0,9	96,8

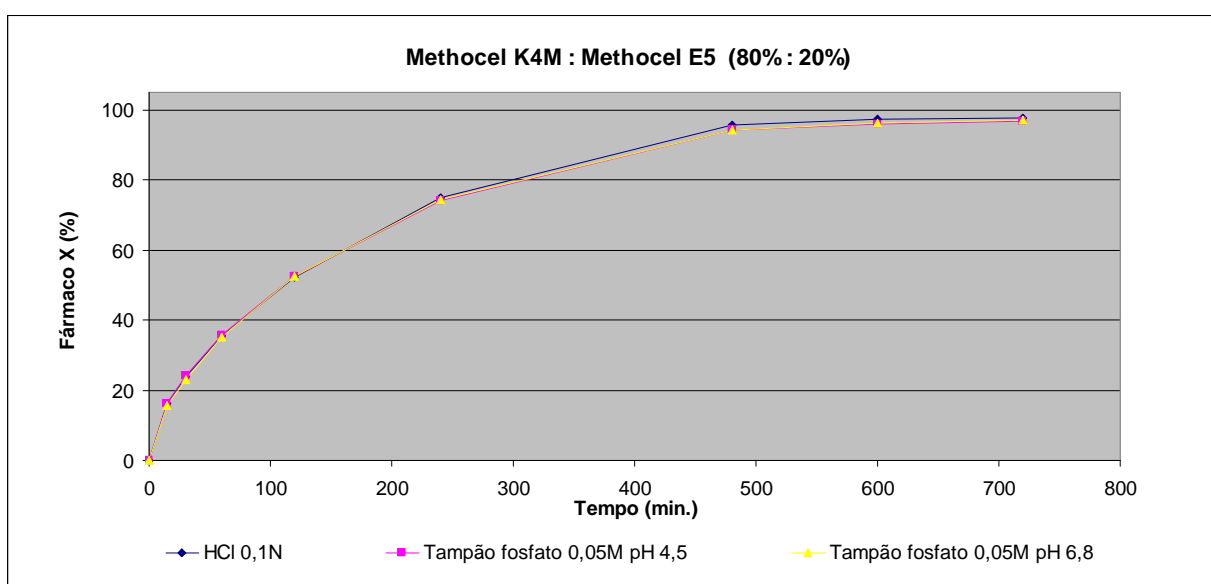


Figura 39– Lote 9 – Comparativo de perfis de dissolução.

À semelhança dos lotes anteriores, também os resultados obtidos neste lote (Tabela 37) permitem afirmar que a libertação da substância activa X do sistema matricial é independente do pH do meio em análise.

Verifica-se que, para todos os lotes, o sistema matricial composto por HPMC permitiu uma libertação do fármaco X de forma gradual e similar numa ampla gama de valores de pH. Este facto está de acordo com a característica de o HPMC ser um polímero não iónico que permite uma libertação independentemente do pH do meio circundante. É uma vantagem a ter em consideração na selecção de um agente formador de matriz que seja utilizado numa forma farmacêutica a administrar por via oral, como é o caso deste sistema matricial.

3.9.4.3 Perfis de dissolução – Comparação por meio de análise

Nesta etapa, os perfis de dissolução dos vários lotes desenvolvidos vão ser comparados tendo em consideração o meio de análise. Deste modo será possível avaliar a existência ou não de diferenças no perfil de dissolução dos sistemas matriciais contendo diferente viscosidade no agente formador de matriz.

• **Ácido Clorídrico (HCl 0,1N)**

Tabela 38– Resumo comparativo de perfis de dissolução em HCl 0,1 N.

Meio: HCl 0,1 N	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Lote 1 - Avicel PH200	0,0	96,3	96,2	96,1	96,2	96,3	96,4	96,5	96,6
Lote 2 - Methocel K100M	0,0	16,0	23,9	35,3	51,5	73,2	95,2	98,5	99,8
Lote 3 - Methocel K15M	0,0	16,7	24,9	36,6	53,3	75,7	97,4	100,0	100,7
Lote 4 - Methocel K4M	0,0	15,7	23,2	34,4	50,7	72,7	93,7	96,2	96,9
Lote 5 - Methocel E5	0,0	53,5	83,8	97,1	97,2	97,3	97,5	97,7	97,7
Lote 6 - Methocel E5 80% : Methocel K4M 20%	0,0	31,8	52,1	77,7	95,8	98,7	98,9	99,0	98,9
Lote 7 - Methocel E5 60% : Methocel K4M 40%	0,0	18,9	28,8	43,2	63,7	86,9	97,0	97,2	97,4
Lote 8 - Methocel E5 40% : Methocel K4M 60%	0,0	16,3	24,4	36,6	54,3	78,2	97,1	97,9	98,2
Lote 9 - Methocel E5 20% : Methocel K4M 80%	0,0	16,1	23,9	35,4	52,1	74,8	95,6	97,3	97,7

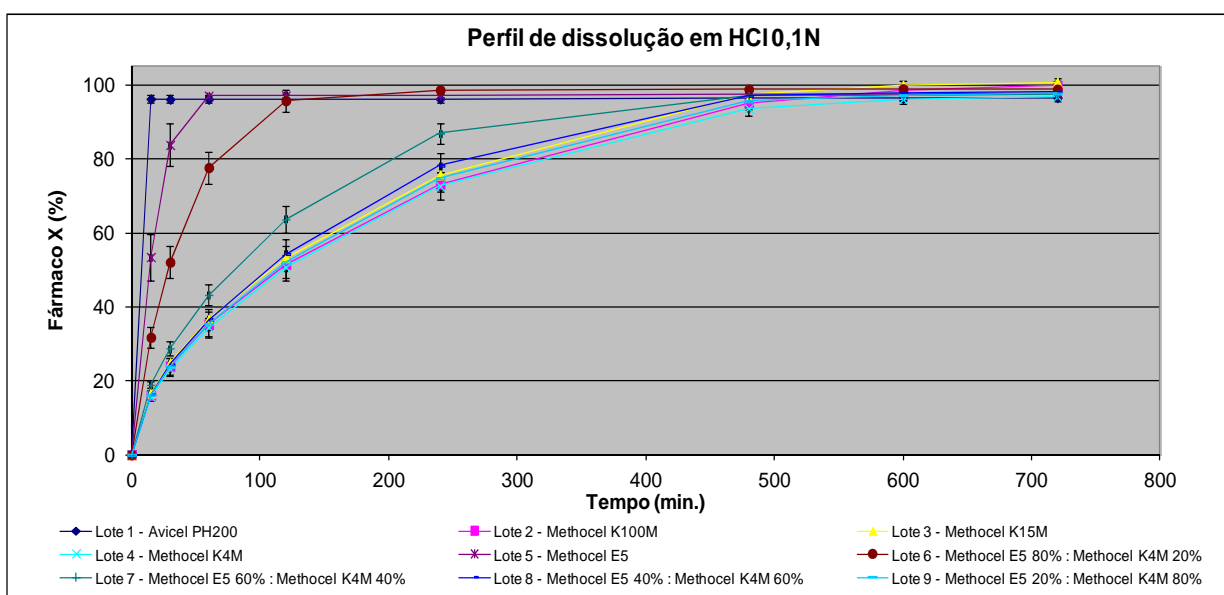


Figura 40– Resumo comparativo de perfis de dissolução em HCl 0,1N. (Barras de erro correspondem ao desvio padrão)

- **Tampão fosfato 0,05M pH 4,5**

Tabela 39– Resumo comparativo de perfis de dissolução em Tampão fosfato 0,05M pH 4,5.

Meio: Tampão fosfato 0,05M pH 4,5	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Lote 1 - Avicel PH200	0,0	97,6	97,6	97,7	97,7	97,9	98,2	98,3	98,4
Lote 2 - Methocel K100M	0,0	16,5	24,4	35,7	51,8	73,4	95,8	99,4	100,8
Lote 3 - Methocel K15M	0,0	15,1	23,0	34,4	50,6	72,6	94,6	97,4	98,3
Lote 4 - Methocel K4M	0,0	15,9	24,1	35,9	52,8	74,9	96,0	98,2	99,0
Lote 5 - Methocel E5	0,0	53,3	82,5	98,9	99,1	99,1	99,5	99,6	99,8
Lote 6 - Methocel E5 80% : Methocel K4M 20%	0,0	33,2	52,0	75,7	95,1	97,1	97,5	97,6	97,8
Lote 7 - Methocel E5 60% : Methocel K4M 40%	0,0	18,1	27,0	40,2	59,0	82,4	96,5	96,9	97,1
Lote 8 - Methocel E5 40% : Methocel K4M 60%	0,0	16,8	25,2	37,6	55,3	78,2	97,4	98,6	99,1
Lote 9 - Methocel E5 20% : Methocel K4M 80%	0,0	16,2	24,2	35,8	52,5	74,1	94,1	95,9	96,8

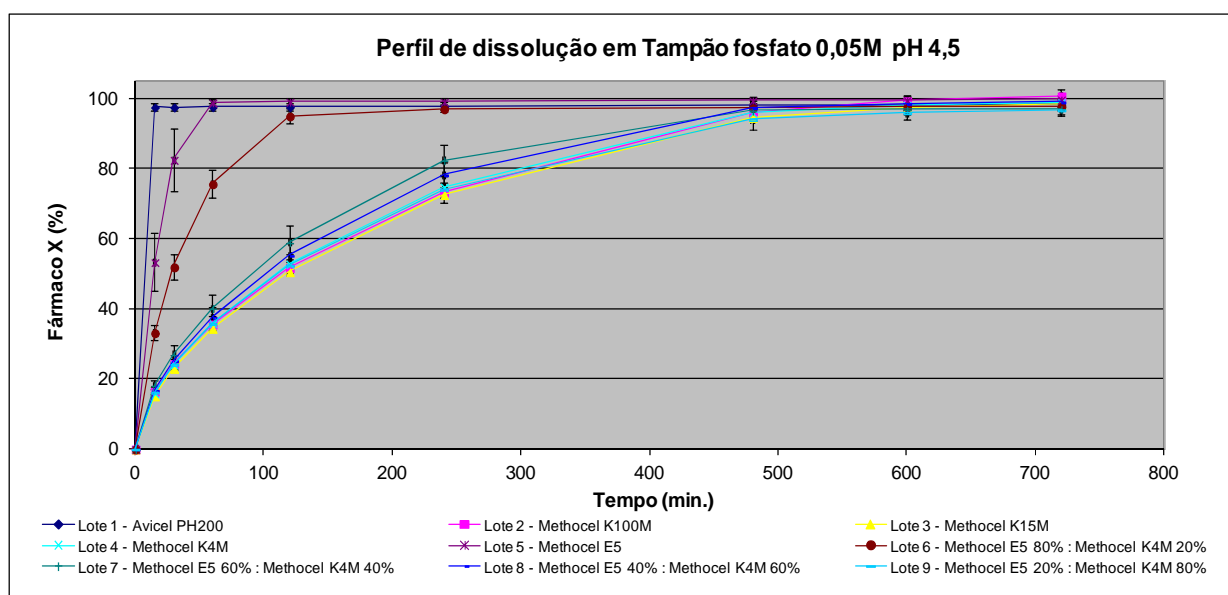


Figura 41– Resumo comparativo de perfis de dissolução em Tampão fosfato 0,05M pH 4,5. (Barras de erro correspondem ao desvio padrão)

• **Tampão fosfato 0,05M pH 6,8**

Tabela 40– Resumo comparativo de perfis de dissolução em Tampão fosfato 0,05M pH 6,8.

Meio: Tampão fosfato 0,05M pH 6,8	Tempo (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Lote 1 - Avicel PH200	0,0	97,0	97,1	97,0	97,1	97,2	97,6	97,8	98,1
Lote 2 - Methocel K100M	0,0	16,1	23,9	34,9	50,6	71,6	93,5	96,9	98,1
Lote 3 - Methocel K15M	0,0	16,0	23,7	34,9	51,0	73,0	94,5	97,1	98,0
Lote 4 - Methocel K4M	0,0	16,2	24,2	35,9	52,7	74,2	94,8	96,9	97,4
Lote 5 - Methocel E5	0,0	52,1	82,2	98,2	98,5	98,7	98,8	99,0	99,0
Lote 6 - Methocel E5 80% : Methocel K4M 20%	0,0	31,4	50,4	74,7	95,0	98,9	99,2	99,2	99,5
Lote 7 - Methocel E5 60% : Methocel K4M 40%	0,0	18,7	28,4	42,1	60,7	82,6	97,7	98,2	98,1
Lote 8 - Methocel E5 40% : Methocel K4M 60%	0,0	16,7	25,3	38,3	56,1	78,0	96,1	97,2	97,6
Lote 9 - Methocel E5 20% : Methocel K4M 80%	0,0	15,6	23,1	35,2	52,6	74,4	94,1	96,1	97,0

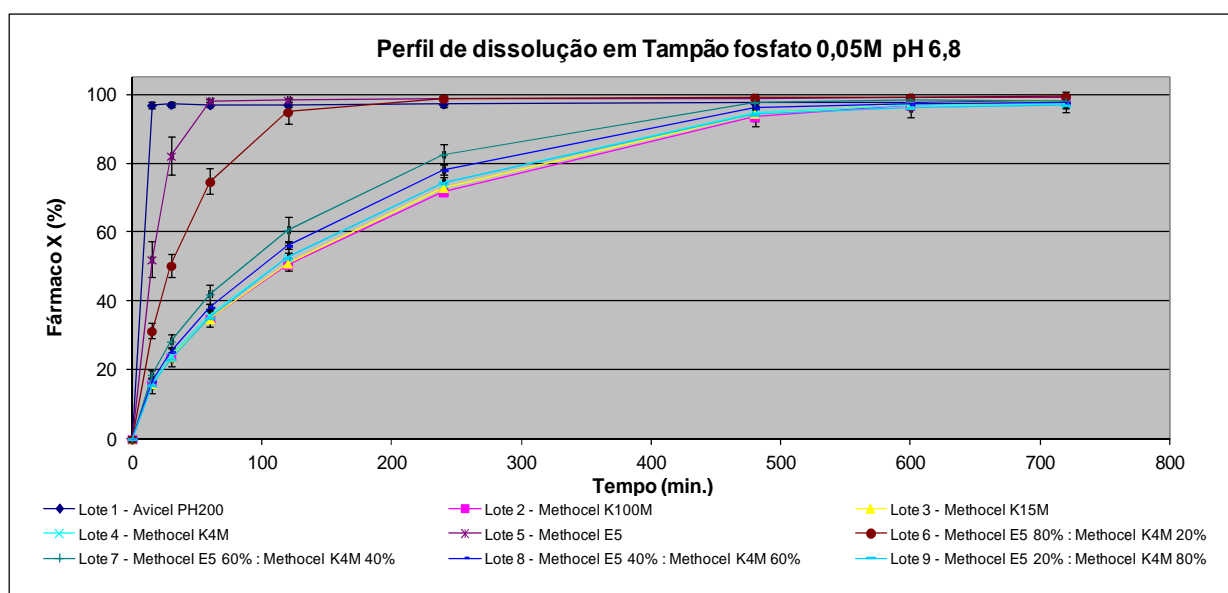


Figura 42– Resumo comparativo de perfis de dissolução em Tampão fosfato 0,05M pH 6,8. (Barras de erro correspondem ao desvio padrão)

A Tabela 41 é uma compilação da Tabela 38, Tabela 39 e Tabela 40, em que os vários lotes vão ser comparados entre si nos diferentes meios de análise.

A comparação dos vários lotes é realizada através da aplicação dos factores de similaridade e de diferença, os quais possibilitam de forma quantitativa comparar semelhanças entre os mesmos.

Tabela 41—Determinação do factor de similaridade e de diferença nos vários lotes desenvolvidos.

Comparação entre lotes	f_1			f_2		
	HCl 0,1N	TF pH 4,5	TF pH 6,8	HCl 0,1N	TF pH 4,5	TF pH 6,8
1 e 2	48,9	49,3	50,2	13,1	12,8	12,7
1 e 3	47,6	50,5	49,7	13,6	12,3	12,8
1 e 4	49,7	48,9	48,9	12,9	12,8	13,0
1 e 5	19,4	20,7	21,0	29,5	28,4	28,2
1 e 6	33,1	34,5	35,2	19,8	19,4	18,9
1 e 7	41,6	44,9	43,4	15,4	14,1	14,8
1 e 8	47,1	47,1	46,7	13,6	13,3	13,6
1 e 9	48,4	49,4	49,4	13,2	12,8	12,8
2 e 3	3,2	2,4	1,1	85,2	90,1	95,6
2 e 4	1,6	1,3	2,5	94,0	94,5	86,9
2 e 5	78,3	79,0	81,9	18,0	17,8	17,7
2 e 6	54,1	51,4	54,7	26,0	26,8	26,4
2 e 7	14,7	8,6	13,6	53,4	63,7	56,6
2 e 8	4,0	4,3	6,9	78,2	77,3	69,6
2 e 9	1,0	1,2	2,4	95,4	94,3	87,5
3 e 4	4,7	3,2	1,7	78,3	85,8	92,7
3 e 5	72,8	83,4	80,4	18,5	17,2	17,8
3 e 6	49,4	55,1	53,4	27,0	26,0	26,6
3 e 7	11,4	11,3	12,7	57,4	60,2	58,1
3 e 8	1,5	6,9	6,0	91,0	71,3	72,6
3 e 9	2,2	2,6	1,6	90,5	89,0	93,2
4 e 5	81,2	77,7	77,4	17,6	17,9	18,2
4 e 6	56,6	50,3	50,9	25,5	27,1	27,3
4 e 7	16,6	7,9	10,8	51,8	66,4	61,3
4 e 8	5,7	3,6	4,2	73,7	82,6	79,1
4 e 9	2,6	1,2	1,1	88,3	93,8	96,3
5 e 6	22,4	23,4	24,0	33,3	33,1	32,5
5 e 7	43,7	39,3	37,5	19,4	19,8	20,8
5 e 8	41,7	41,7	41,2	18,6	18,7	19,1

Comparação entre lotes	f_1			f_2		
	HCl 0,1N	TF pH 4,5	TF pH 6,8	HCl 0,1N	TF pH 4,5	TF pH 6,8
5 e 9	43,4	44,3	44,2	18,1	17,8	17,9
6 e 7	32,2	28,2	26,5	30,3	30,4	32,0
6 e 8	32,5	31,1	30,9	27,3	28,4	29,1
6 e 9	34,5	34,1	34,4	26,3	27,0	27,0
7 e 8	9,4	4,5	5,9	60,0	77,0	72,1
7 e 9	12,0	8,1	10,7	54,9	64,8	60,1
8 e 9	3,0	4,4	5,0	83,9	77,8	76,7

Mediante os resultados obtidos na Tabela 41 é possível afirmar que quando o fármaco X é acoplado à celulose microcristalina vai originar libertações distintas da substância activa relativamente aos restantes lotes desenvolvidos, os quais são compostos por HPMC.

Este facto está de acordo com o que era pretendido inicialmente com a elaboração deste lote, nomeadamente, verificar o perfil de dissolução do fármaco X quando a sua libertação não é modificada por acção de um sistema matricial hidrófilo. Pela Tabela 38, Tabela 39 e Tabela 40 é possível verificar a rápida libertação do fármaco numa gama alargada de valores de pH estando totalmente solubilizado no meio de análise ao fim de 15 minutos de ensaio.

Pela aplicação dos factores de similaridade e de diferença, os sistemas matriciais compostos por Methocel[®] K100M, Methocel[®] K15M e Methocel[®] K4M, bem como os sistemas binários Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (80:20), Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (60:40) e Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (40:60) não apresentaram um perfil de dissolução significativamente distinto entre si nos diferentes meios de dissolução.

Apesar de não se verificarem diferenças significativas através da aplicação dos factores de similaridade e de diferença, é possível verificar que analisando os resultados individuais obtidos nos perfis de dissolução existem algumas diferenças entre os agentes formadores de matriz em causa. Nomeadamente o lote 7, composto por Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (40:60) apresenta um perfil de dissolução mais rápido que os lotes 2 (Methocel[®] K100M), 3 (Methocel[®] K15M), 4 (Methocel[®] K4M), 8 (Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (60:40)) e 9 (Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (80:20)) a partir do tempo de ensaio de 30 min. para todos os meios em análise. Este facto é revelador que a menor viscosidade apresentada pela mistura binária de HPMC vai originar uma libertação mais célere que os lotes referenciados

anteriormente. No entanto, em comparação com o lote 1 (Avicel[®] PH200), 5 (Methocel[®] E5) e 6 (Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (20:80)), a libertação da substância activa é efectuada de modo mais lento, o que mais uma vez, está de acordo com o pretendido, atendendo que a viscosidade apresentada pelos lotes 5 e 6 é inferior.

O lote 8 apresenta igualmente um perfil de dissolução mais rápido que os lotes 2, 3, 4 e 9 a partir do tempo de ensaio de 120 min. para todos os meios de análise. Contudo o seu perfil de libertação é mais lento que os lotes 1, 5, 6 e 7, o que está de acordo com a viscosidade apresentada pela mistura binária de HPMC relativamente aos lotes em comparação.

Contudo, não se verificam diferenças nos resultados individuais a cada tempo de análise para os perfis de dissolução dos lotes 2, 3, 4 e 9 em todos os meios de análise. A diferença de viscosidade apresentada pelo agente formador de matriz nestes lotes não é suficiente para providenciar uma libertação diferenciada do fármaco X em função da viscosidade. Seria contudo expectável que o lote 2 apresentasse a libertação mais lenta, uma vez que é a HPMC com maior viscosidade, enquanto que o lote 9 teria uma libertação mais rápida, dado que apresenta uma HPMC com menor viscosidade.

Os resultados obtidos estão em concordância com o trabalho realizado por Franz *et al.* (1987)⁽⁸⁸⁾, o qual também verificou a não existência de variação na libertação do fármaco a quando da utilização de HPMC com diferentes viscosidades, nomeadamente, Methocel[®] K100M, Methocel[®] K15M e Methocel[®] K4M. Este resultado foi igualmente obtido por Ford *et al.* (1985)⁽⁵⁴⁾, o qual verificou no seu estudo a existência de um perfil de libertação idêntico para o hidrocloreto de prometazina em sistemas matriciais contendo Methocel[®] K100M, Methocel[®] K15M e Methocel[®] K4M. Salomen *et al.* (1979)⁽⁸⁹⁾ também reportaram a inexistência de uma taxa de libertação distinta em sistemas matriciais compostos por Methocel[®] K100 Premium LV e Methocel[®] K15M.

Uma possível explicação para este facto poderá ser o tamanho de partícula do polímero, o qual é fundamental para o desempenho do sistema matricial. Polímeros com um reduzido tamanho de partícula vão apresentar uma maior área superficial, originando taxas de hidratação mais elevadas e consequentemente, a formação mais rápida da camada gelificante. Atendendo

ao facto de que o fármaco X apresenta uma elevada solubilidade, é fundamental que a formação da camada gelificante seja rápida, de modo a impedir a célere libertação e solubilização desta substância activa para o meio de dissolução, dado que esta é libertado fundamentalmente por mecanismos de difusão.

Outra abordagem para explicar o sucedido baseia-se na quantidade de polímero existente em formulação. Sabe-se que um aumento da quantidade de polímero vai originar uma aceleração na formação da camada gelificante. Isto significa que HPMCs com uma viscosidade mais baixa podem não apresentar capacidade de retardar a libertação de uma determinada substância activa, quando presentes numa determinada quantidade. No entanto, o aumento da sua quantidade na formulação poderá providenciar esse atraso necessário. Por outro lado, o aumento da quantidade de polímero vai igualmente providenciar um decréscimo na sensibilidade da formulação a pequenas variações, como por exemplo, alterações no processo de fabrico.

A utilização do Methocel[®] E5 (Lote 5) como agente formador de matriz providenciou uma libertação do fármaco X significativamente distinta relativamente aos restantes lotes desenvolvidos, este facto é apoiado pelos factores de similaridade e de diferença obtidos.

Verifica-se que a libertação do fármaco X deste sistema matricial é efectuada de modo mais rápido em todos os meios de análise comparativamente aos restantes lotes desenvolvidos, com a excepção do lote 1. Este facto está uma vez mais em concordância com a viscosidade apresentada pela HPMC, a qual é a mais baixa.

Com a aplicação dos factores de similaridade e de diferença, ao sistema matricial composto por Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (20:80) (Lote 6) verificou-se que o perfil de libertação da substância activa X foi significativamente distinta em relação aos demais lotes desenvolvidos. Este facto é realçado pelo perfil de dissolução apresentado nos diferentes meios de análise, o qual é apenas mais lento que os perfis de dissolução apresentados pelos lote 1 e 2. Mais uma vez, o resultado obtido está em concordância com a viscosidade apresentada pelo polímero, a qual é mais elevada que o sistema composto por Methocel[®] E5 isoladamente.

É possível verificar pela análise da Tabela 38, Tabela 39 e Tabela 40 que foi possível acelerar ou retardar a libertação do fármaco X a partir de um sistema matricial. O processo de retardamento da libertação da substância activa foi realizado em função do aumento da viscosidade do polímero, sendo atingido o limite para esta formulação com o lote 9 (Methocel[®] K4M: Methocel[®] E5 (80:20)), a partir do qual, o aumento da viscosidade do HPMC não originou qualquer atraso na libertação da substância activa. Este facto poderá ser explicado pela presença de dois factores, a elevada quantidade de fármaco na formulação (superior a 70%) e a elevada solubilidade da substância activa.

3.10 Ensaio de intumescimento nos sistemas matriciais

Os sistemas matriciais hidrófilos são capazes de sofrer um processo de intumescimento em meio aquoso. Este processo ocorre quando em contacto com o meio se observa uma mudança no estado configuracional do polímero, passando de um estado rígido/vítreo (*glassy*) para um estado maleável (*rubbery*). As moléculas do meio aquoso vão assim ficar retidas entre as cadeias poliméricas, afastando-se entre si, o que resulta numa diminuição das forças de atracção polímero-polímero. Este fenómeno traduz-se num aumento da mobilidade das cadeias poliméricas, assim como uma expansão volumétrica do próprio polímero.

Este processo é determinado pela temperatura de transição vítrea (T_g), a qual varia de polímero para polímero, dependendo entre outros factores, da temperatura, mas também de interacções termodinâmicas do sistema polímero-água. ⁽⁹⁰⁻⁹³⁾

Este ensaio foi realizado com o intuito de observar a existência e formação de uma matriz gelificante após o contacto estipulado de todos os sistemas matriciais desenvolvidos com o meio aquoso.

Nos resultados apresentados, estão compreendidos para além do sistema composto por CMC (Lote 1), uma selecção de sistemas matriciais de HPMC com diferentes viscosidades. Nomeadamente, um sistema matricial com uma HPMC de alta viscosidade (Lote 3 - Methocel[®] K15M, 15000 mPa.s), um outro sistema com uma viscosidade intermédia (Lote 7 - Methocel[®] E5 : Methocel[®] K4M (60:40), 144 mPa.s) e por último um sistema de baixa viscosidade (Lote 5

- Methocel[®] E5, 5 mPa.s). Os restantes lotes encontram-se em anexo (6.4 Ensaio de intumescimento).

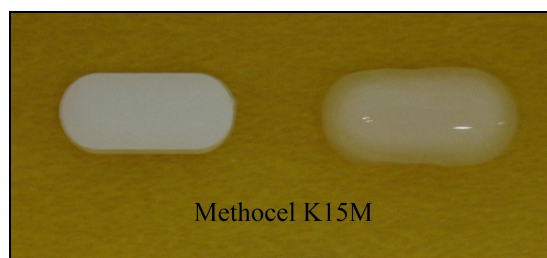


Figura 43– Sistema matricial composto por Methocel[®] K15M (Lote 3), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).

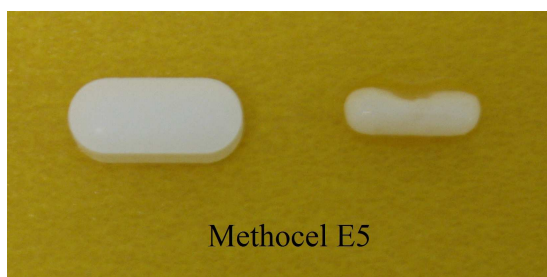


Figura 44– Sistema matricial composto por Methocel[®] E5 (Lote 5), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).

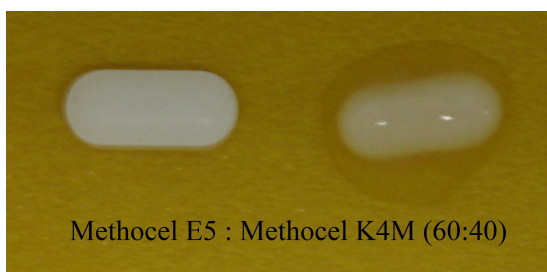


Figura 45– Sistema matricial composto por Methocel[®] E5 : Methocel[®] K4M (60:40) (Lote 7), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).

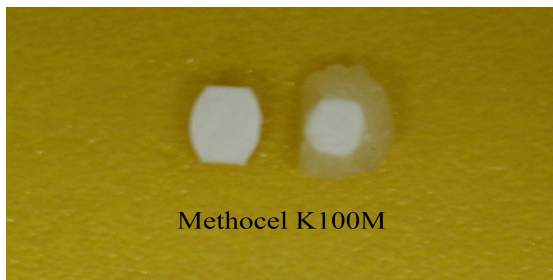


Figura 46– Sistema matricial composto por Methocel® K100M (Lote 2), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita) – Corte em perfil.



Figura 47– Sistema composto por Avicel® PH200 (Lote 1) após 60 min. em meio aquoso.



Figura 48– Sistema matricial composto por Methocel® K100M (Lote 2) após 60 min. em meio aquoso.

Após 60 minutos de contacto com o meio aquoso, observa-se a existência de uma camada gelificante para todos os lotes, tal como é possível verificar pela Figura 43, Figura 44 e Figura 45. No entanto, os sistemas matriciais em cujo agente formador de matriz apresente uma maior viscosidade, manifestam fenómenos de erosão da camada gelificante numa menor extensão, permanecendo em termos de aspecto quase inalteradas relativamente ao estado inicial (Figura 43). O contrário verifica-se em sistemas matriciais cujo a HPMC apresente menor viscosidade, sendo que após a exposição estipulada, observam-se fenómenos de erosão que alteram significativamente as dimensões do comprimido relativamente ao estado inicial, sem contudo perder a sua integridade (Figura 44).

Pela Figura 46 é possível observar mediante um corte em perfil, a existência da camada gelificante que rodeia de modo aproximadamente uniforme toda a superfície exterior do comprimido, verificando-se ao centro, o núcleo seco não hidratado.

Na Figura 47 pode-se observar a desagregação completa do comprimido em contacto com o meio, sem que ocorra a formação de uma matriz. A formulação em causa apresenta a substituição da HPMC por CMC. O contrário é observado na Figura 48, em que a camada gelificante exibida mostra o correcto funcionamento do sistema matricial.

4 Conclusão / Trabalhos futuros

Tendo em consideração os resultados obtidos, pode-se concluir que foi possível modificar a libertação da substância activa X através da utilização de sistemas matriciais. Foi também possível acelerar ou retardar a libertação da substância activa em função da viscosidade apresentada pela HPMC, em que, um agente formador de matriz que apresente maior viscosidade origina um perfil de libertação mais lento comparativamente a um agente de viscosidade inferior. Este facto não se verificou em sistemas matriciais de maior viscosidade (viscosidade teórica superior a 1529 mPa.s), nos quais não se verificaram diferenças na libertação da substância activa X, atendendo sobretudo à característica de elevada solubilidade apresentada por este fármaco, em associação com a elevada quantidade presente em formulação, conduziram a que o processo de retardamento da libertação da substância activa fosse em certa medida dificultado. Este facto é característico para substâncias activas com elevada solubilidade e presentes em elevadas concentrações, sendo fundamental a etapa de hidratação e de gelificação da HPMC, uma vez que estes compostos são fundamentalmente libertados por processos de difusão através da matriz e não por processos de erosão. O sucesso para o controlo da libertação num sistema matricial está pois directamente relacionado com esta etapa crítica.

Analisando os resultados obtidos, pode-se igualmente concluir que foi possível melhorar as características de escoamento da mistura a comprimir através da aplicação de um processo de granulação a seco. Para além disso, verifica-se que o processo de fabrico se evidenciou adequado uma vez que etapas de controlo, como a uniformidade de massa, o ensaio à ruptura, a friabilidade e a desagregação mostraram, para cada um dos sistemas matriciais desenvolvidos, um processo de fabrico controlado e adequado, e que cumpriu todas as especificações estabelecidas.

Futuramente serão desenvolvidos estudos na temática de avaliação da estabilidade destas formulações. Para os diferentes lotes serão realizados estudos de estabilidade em diferentes condições de exposição e duração de acordo com um programa de estabilidade a ser definido *à posteriori*. Irão ser avaliados diversos parâmetros tendo em vista o conhecimento e estabelecimento de cinéticas de degradação do produto desenvolvido.

Dado que foi possível ter um processo controlado a nível laboratorial, também se pretende, realizar uma etapa de aumento de escala, com o objectivo da passagem deste produto para uma

escala industrial. Terá que ser novamente avaliada a existência de um processo controlado, cumprindo com as especificações já estabelecidas, tendo em vista a obtenção de resultados similares aos obtidos nesta fase laboratorial.

5 Bibliografia

1. Amidon, G.L.; Lennernäs, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R. *A Theoretical Basis For a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability*. Pharm. Res., 12, 413-420, 1995
2. FDA – Guidance for Industry: *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*, 2000
3. Dressman, J.B.; Amidon, G.L.; Reppas, C.; Shah, V.P. *Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms*. Pharm. Res., 15, 1998
4. Kassin, N.A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Lennernäs, H.; Hussain, A.S.; Junginger, H.E.; Stavichansky, S.A.; Midha, K.K.; Shah, V.P.; Amidon, G.L. *Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification*. Mol. Pharm., 1: 85-96, 2003
5. Balimane, P.V.; Chong, S.; Morrison, R.A. *Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption*. J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 44, 301-312, 2000
6. Putnam, W.S.; Pan, L.; Tsutsui, K.; Takahashi, L.; Benet, L.Z. *Comparison of bidirectional cephalixin transport across MDCK and Caco-2 cell monolayers: Interactions with peptide transporters*. Pharm. Res., 19, 27-33, 2002
7. Neuheoff, S.; Ungell, A.L.; Zamora, I.; Artusson, P. *pH-dependent passive and active transport of acidic drugs across Caco-2 cell monolayers*. Eur. J. Pharm. Sci., 25, 211-220, 2005
8. Souza, J.; Freitas, Z.M.F.; Storpirtis, S. *Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção*. Rev. Bras. Cienc. Farm., 43, 2007
9. Swarbrick, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*, Informa Healthcare Ed., 2007
10. European Pharmacopoeia 6th Edition, Council of Europe Ed., 2007
11. Lachman, L.; Lieberman, H.A.; Kanig, J.L., *Teoria e prática na indústria farmacêutica*, Tradução de Pinto, J.F.; Fernandes, A.I., Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, 2001

12. Vila Jato, J. *Tecnologia Farmaceutica*, Ed. Sintesis, 2000
13. Brogioli, D.; Vailati, A. *Diffusive mass transfer by non equilibrium fluctuations: Fick's law revisited*, Phys. Rev., 63, 1-4, 2001
14. Philibert, J. *One and a half century of diffusion: Fick, Einstein, before and beyond*, Diff. Fund., 2, 1-10, 2005
16. Bettini, R.; Colombo, P.; Peppas, N.A. *Proc Control R Society*, 1994
17. Chien, Y.W. *Novel Drug Delivery Systems: Fundamental Development Concepts and Biomedical Assessments*, Marcel Dekker Inc. Ed., 1982
18. Chien, Y.W. *Novel Drug Delivery Systems 2nd Edition, Revised and Expanded*, Marcel Dekker Inc. Ed., 1992
19. Chien, Y.W. *Rate-control drug delivery systems: controlled release vs sustained release*, Med. Prog. Technol., 15 (1-2), 21-46, 1989
20. Chien, Y.W. *Logics of transdermal controlled drug administration. Drug Develop. & Ind. Pharm.*, 9, 497-520, 1983
21. Bettini, R.; Catellani, P.L.; Santi, P.; Massimo, G.; Peppas, N.A.; Colombo, P. *J Control Release*, 70(3), 383-391, 2001
22. Wise, D. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcel Dekker Inc. Ed., 2000
23. Chien, Y.W. *Microsealed Pharmaceutical Delivery Device*, US Patent 3,992,518, 1976
24. *Microsealed Pharmaceutical Delivery Device*, US Patent 4,053,580, 1977
25. Chien, Y.W., *Industrial Pharmaceutical R&D Symposium on Transdermal Controlled Release Medication*. Piscataway, New Jersey, Jan 14&15, 1982; Rutgers University, College of Pharmacy, Proceedings Published in Drug Develop. & Ind. Pharm., 9, 497-744, 1983
26. Michaels, A.S. *Device for Delivering Drug to Biological Environment*. US Patent 4,180,073, 1979
27. Blackshear, P.J.; Rohde, T.D.; Grotting, J.C.; Dorman, F.D.; Perkins, P.R.; Varco, R.L.; Buchwald, H. *Control of blood glucose in experimental diabetes by means of totally implantable insulin infusion device.*, Diabetes, 28 (7), 634-639, 1979
28. Hsieh, D.S.T.; Langer, R. *Zero-order drug delivery systems with magnetic control.*, Controlled Release Delivery Systems, Roseman, T.J.; Mansdorf, S.Z., Merceel Dekker Inc. Ed., 1983

29. Kost, J. *Ultrasound for controlled delivery of therapeutics.*, Clin. Mater., 13 (1-4), 155-161, 1993
30. Tyle, P.; Agrawala, P. *Drug delivery by phonophoresis.*, Pharm. Res., 6(5), 355-361, 1989
31. Chien, Y.W. *International Pharmaceutical R&D Symposium on Advances in Transdermal Controlled Drug Administration for Systemic Medication.* Piscataway, New Jersey, June 20&21, 1985; Rutgers University, College of Pharmacy, Proceedings Published in Transdermal Controlled Systemic Medications; Chien, Y.W., Marcel Dekker Inc. Ed., 1987
32. Heller, J. *Biodegradable polymers in controlled drug delivery.*, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 1 (1), 39-90, 1984
33. Morimoto, Y.; Fujimoto, S. *Albumin microspheres as drug carriers.*, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 2 (1), 19-63, 1985
34. Sezaki, H.; Hashida, M. *Macromolecule-drug conjugates in targeted cancer chemotherapy.*, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 1 (1), 1-38, 1984
35. Heller, J.; Pengburn, S.H. *A triggered bioerodible naltrexone delivery system.*, Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 13, 35-36, 1986
36. Heller, J.; Trescony, P.V. *Controlled drug release by polymer dissolution. II: Enzyme-mediated delivery device.*, J. Pharm. Sci., 68 (7), 919-921, 1979
37. Horbett, T.A.; Ratner, B.D.; Kost, J.; Singh, M. *A bioresponsive membrane for insulin delivery.* In *Recent Advances in Drug Delivery Systems*, Anderson, J.M.; Kim, S.W., Plenum Press Ed., 209-220, 1984
38. Kim, S.W.; Jeong, S.Y.; Sato, S.; McRea, J.C.; Feijan, J. *Self-regulating insulin delivery system – A chemical approach.* In *Recent Advances in Drug Delivery Systems*, Anderson, J.M.; Kim, S.W. Plenum Press Ed., 123, 1983
39. Baker, R.W. *Controlled release of biologically active agents*, J. Wiley & Sons Inc. Ed., 1987
40. Ringsdorf, H. *Synthetic polymeric drugs.* In *Polymeric Delivery Systems*, Kostelnik, R.J., Gordon and Brech Ed., 1978
41. Frenning, G.; Stromme, M. *Drug release modeled by dissolution, diffusion and immobilization*, Int. J. of Pharm., 250, 137-145, 2003

42. Jacobs, I.C.; Mason, N.S. *Polymer Delivery Systems Concepts*, Am. Chemical Society Ed., 1993
43. Burrell, H. *Solubility Parameters Values Handbook*, John Wiley Ed., 1975
44. Higuchi, T. *Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension*, J. Pharm. Sci., 50, 874-875, 1961
45. Lapidus, H.; Lordi, N.G. *Drug release from compressed hydrophilic matrices*, J. Pharm. Sci., 57(8), 1293-1301, 1968
46. Dow 2000, *Using methocel cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems*.
47. Rowe, R.C.; Sheskey, P.J.; Quinn, M.E. *Handbook of pharmaceutical excipients - 6th Ed.*, Pharm. Press Ed., 2009
48. Anonymous, *Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and cellulose gum*. J. Am. Coll. Toxicol., 1986
49. FAO/WHO, *Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives.*, World Health Organ. Tech. Rep. Ser., 789, 1990
50. Rajabi-Siahboomi, A.R.; Bowtell, R.W.; Mansfield, P.; Davies, M.C.; Melia, C.D. *Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 4. Studies of water mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging*, Pharm. Res., 13, 376-380, 1996
51. Mitchell, K.; Ford, J.L.; Armstrong, D.J.; Elliot, P.N.C.; Rostron, C.; Hogan, J.E. *The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropyl methylcellulose gels and matrix tablets*, Int. J. Pharm., 66, 233-242, 1990
52. Cheong, L.W.S.; Heng, P.W.S.; Wong, L.F. *Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system*, Pharm. Res., 9 (11), 1510-1514, 1992
53. Bonderoni, M.C.; Caramella, C.; Sangalli, M.E.; Conte, U.; Hernandez, R.M.; Pedraz, J.L. *Rheological behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices*, J. Controlled Release, 18, 205-212, 1992
54. Ford, J.L.; Rubinstein, M.H.; Hogan, J.E. *Formulation of sustained-release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropyl methyl cellulose matrixes*, Int. J. Pharm., 24, 327-338; 1985

55. Alderman, D.A. *A review of cellulose ethers in hydrophilic matrixes for oral controlled-release dosage forms*, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr., 5, 1-9, 1984
56. Mitchell, K.; Ford, J.L.; Armstrong, D.J.; Elliot, P.N.C.; Hogan, J.E.; Rostron, C. *The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets*, Int. J. Pharm., 100, 175-179, 1993
57. Ford, J.L.; Rubinstein, M.H.; Hogan, J.E. *Dissolution of a poorly water soluble drug, indomethacin, from HPMC controlled release tablets*, J. Pharm. Pharmacol., 37 (Supp.), 37P, 1985
58. Tahara, K.; Yamamoto, K.; Nishihata, T. *Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained-release tablets*, Int. J. Pharm., 133, 17-27, 1996
59. Ranga Rao, K.V.; Padmalatha-Devi, K.; Kuble, F.; Buri, P. *Studies on factors affecting the release of drugs through cellulose matrices*, Proc. Int. Symp. Cntr. Rel. Bioact. Mater., 15, 101-102, 1988
60. Ford, J.L.; Rubinstein, M.H.; McCaul, F.; Hogan, J.E.; Edgar, P.J. *Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropyl-methylcellulose matrix tablets*, Int. J. Pharm., 40, 223-234, 1987
61. Sheskey, P.J.; Robb, R.T.; Moore, R.D.; Boyce, B.M. *Effect of lubricant level, method of mixing, and duration of mixing on a controlled release matrix tablet containing hydroxypropyl methyl cellulose*, Drug Dev. Ind. Pharm., 21 (19), 2151-2165, 1995
62. Dow 2006, *Carbowax and Carbowax Sentry - Polyethylene Glycols and Methoxypolyethylene Glycols*.
63. Evonik 2009, *Aerosil 200 Industry Brochure – Pharmaceuticals*.
64. Evonik 2008, *Aerosil Colloidal Silicon Dioxide for Pharmaceuticals - Technical Information n°1281*.
65. Dow 2009, *Methocel Product Information*.
66. Dow 2009, *Methocel Product Information – Blending for intermediate viscosity*.
67. Carr, R.L. *Evaluating Flow Properties of Solids*, Chemical Engineering, 163-168, 1965
68. Wells, J.I. *Pharmaceutical Pre-formulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*, John Wiley & Sons Inc. Ed., 1988
69. Prista, L.N.; Alves, A.C.; Morgado, R.; Sousa Lobo, J. *Tecnologia Farmacêutica – I e III Volumes*, Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, 2003

70. Shlieout, G.; Arnold, K.; Müller, G. *Powder and Mechanical Properties of Microcrystalline Cellulose With Different Degrees of Polymerization*. AAPS PharmSciTech, 3 (2), Article 11, 2002
71. Florence, A.T.; Siepmann, J. *Modern Pharmaceuticals – Volume 1 Basic Principles and Systems - 5th Ed.*, Informa Healthcare Inc. Ed., 2009
72. Banakar, U.V. *Pharmaceutical dissolution testing*, Marcel Dekker Inc. Ed., 1992
73. Siewert, M.; Dressman, J.; Brown, C.K.; Shah, V.P. *FIP/AAPS Guidelines to Dissolution/in Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms*, AAPS PharmSciTech, 4 (1), Article 7, 2003
74. Upoor, V.R.S. *Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations*, J. of Control. Rel., 72 (1-3), 127-132, 2001
75. Prior, A.; Frutos, P.; Correa, C.P. *Comparison of dissolution profiles: current guidelines*, VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF, 507-509, 2003
76. Mendham, J.; Denney, R.C.; Barnes, J.D.; Thomas, M.J.K. *Vogel Análise Química Quantitativa - 6^a Ed.*, Ed. LTC, 2002
77. Ingle, J.D.J.; Crouch, S.R. *Spectrochemical analysis*, Prentice Hall Ed., 1988
78. CPMP/ICH/281/95, *Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology*, 1996
79. CPMP/ICH/381/95, *Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology*, 1994
80. Ermer, J.; Miller, J.H.McB. *Method Validation in Pharmaceutical Analysis: A Guide to Best Practice*, Wiley-VCH, 2005
81. Riley, C.M.; Rosanske, T.W. *Development and Validation of Analytical Methods*, Elsevier Science Ltd. Ed., 1996
82. CPMP/EWP/QWP/1401/98, *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, 2001
83. Shah, V.P; Tsong, Y.; Sathe, P.; Liu, J.P. *In Vitro Dissolution Profile Comparison – Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2* , Pharm. Research, 15 (6), 889-896, 1998
84. Ma, M.; Lin, R.; Liu, J. *Statistical Evaluations of Dissolution Similarity*, Stat. Sinica, 9, 1011-1027, 1999

85. Moore, J.W.; Flanner, H.H. *Mathematical comparison of dissolution profiles*, Pharm.Technol., 20, 64-74,1996
86. Costa, P.J.C. *In vitro evaluation of the lyoequivalence of pharmaceutical formulations*, Rev. Bras. Cienc. Farm., 38 (2), 141-153, 2002
87. Gohel, M.C.; Sarvaiya, K.G.; Mehta, N.R.; Soni, C.D.; Vyas, V.U.; Dave, R.K. *Assessment of Similarity Factor Using Different Weighting Approaches*, Dissol. Tec., 22-27, November, 2005
88. Franz, R.M.; Systma, J.A.; Smith, B.P.; Lucisano, L.J. *In vitro evaluation of a mixed polymeric sustained release matrix using response surface methodology*, J. Controlled Release, 5, 159-172, 1987
89. Salomen, J.L.; Doelker, E.; Buri, P. *Sustained release of a water-soluble drug from hydrophilic compressed dosage forms*, Pharm. Ind., 41, 799-802, 1979
90. Lyra, M.A.M.; Soares-Sobrinho, J.L.; Brasileiro, M.T.; La Roca, M.F.; Barraza, J.A.; Viana, O.S.; Rolim-Neto, P.J. *Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos*, Lat. Am. J. Pharm., 26 (5), 784-793, 2007
91. Lopes, C.M.; Sousa Lobo, J.M.; Costa, P. *Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos*, Brazilian J. of Pharm. Sciences, 41 (2), 143-154; 2005
92. Colombo, P.; Bettini, R.; Santi, P.; De Ascentis, A.; Peppas, N.A. *Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport*, J. Control. Release, 39 (2-3), 231-237, 1996
93. Juang, R.H.; Storey, D. *Correlation of characteristics of gel extrusion module (GEM) tablet formulation and drug dissolution rate*, J. Control. Release, 89 (3), 375-385, 2003

6 Anexos

6.1 Distribuição granulométrica

Tabela I – Distribuição granulométrica do lote 1 - Avicel® PH200.

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,912	96,465	17,6	35,2	35,2
45	105,417	109,144	3,7	7,5	42,7
90	103,902	109,817	5,9	11,9	54,6
125	105,770	111,153	5,4	10,8	65,4
180	106,483	111,802	5,3	10,7	76,0
250	110,263	114,886	4,6	9,3	85,3
355	123,826	123,889	0,1	0,1	85,4
500	110,221	116,413	6,2	12,4	97,9
710	123,315	124,407	1,1	2,2	100,0
1000	125,212	125,223	0,0	0,0	100,1
1400	128,478	128,448	0,0	-0,1	100,0
Total:			49,9	100,0	

Tabela II – Distribuição granulométrica do lote 2 - Methocel® K100M.

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,913	96,959	18,0	36,1	36,1
45	105,407	110,648	5,2	10,5	46,6
90	105,632	111,075	5,4	10,9	57,5
125	105,775	109,742	4,0	7,9	65,4
180	106,441	109,927	3,5	7,0	72,4
250	110,241	114,090	3,8	7,7	80,1
355	110,219	114,954	4,7	9,5	89,6
500	123,631	127,051	3,4	6,8	96,4
710	124,855	126,391	1,5	3,1	99,5
1000	124,596	124,767	0,2	0,3	99,9
1400	128,096	128,170	0,1	0,1	100,0
Total:			50,0	100,0	

Tabela III – Distribuição granulométrica do lote 3 - Methocel® K15M.

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,912	98,092	19,2	38,4	38,4
45	105,405	109,622	4,2	8,4	46,8
90	105,638	110,001	4,4	8,7	55,5
125	105,778	109,112	3,3	6,7	62,2
180	106,440	109,464	3,0	6,1	68,2
250	110,249	114,028	3,8	7,6	75,8
355	110,224	115,428	5,2	10,4	86,2
500	123,629	127,584	4,0	7,9	94,1
710	124,856	127,687	2,8	5,7	99,8
1000	124,597	124,668	0,1	0,1	99,9
1400	128,099	128,146	0,1	0,1	100,0
Total:			50,0	100,0	

Tabela IV – Distribuição granulométrica do lote 4 - Methocel® K4M.

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,910	100,985	22,1	44,1	44,1
45	105,404	110,601	5,2	10,4	54,5
90	105,633	110,922	5,3	10,6	65,0
125	105,772	109,964	4,2	8,4	73,4
180	106,438	109,651	3,2	6,4	79,8
250	110,244	113,551	3,3	6,6	86,4
355	110,223	113,831	3,6	7,2	93,6
500	123,625	125,877	2,3	4,5	98,1
710	124,847	125,723	0,9	1,8	99,8
1000	124,593	124,638	0,1	0,1	99,9
1400	128,097	128,133	0,0	0,1	100,0
Total:			50,1	100,0	

Tabela V – Distribuição granulométrica do lote 5 - Methocel® E5.

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,909	99,511	20,6	41,3	41,3
45	105,418	109,559	4,1	8,3	49,6
90	103,901	109,512	5,6	11,3	60,8
125	105,766	109,375	3,6	7,2	68,1
180	106,531	109,537	3,0	6,0	74,1
250	110,284	113,612	3,3	6,7	80,8
355	110,221	114,526	4,3	8,6	89,4
500	123,874	127,066	3,2	6,4	95,8
710	123,420	125,466	2,1	4,1	99,9
1000	125,341	125,377	0,0	0,1	100,0
1400	128,600	128,612	0,0	0,0	100,0
Total:			49,9	100,0	

Tabela VI – Distribuição granulométrica do lote 6 - Methocel® E5 (80%) + Methocel® K4M (20%).

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,914	99,981	21,1	42,1	42,1
45	105,403	108,989	3,6	7,2	49,3
90	104,153	110,358	6,2	12,4	61,7
125	105,770	109,298	3,5	7,1	68,7
180	106,436	109,367	2,9	5,9	74,6
250	110,240	113,584	3,3	6,7	81,3
355	110,211	114,301	4,1	8,2	89,4
500	123,624	126,811	3,2	6,4	95,8
710	122,614	124,628	2,0	4,0	99,8
1000	124,591	124,645	0,1	0,1	99,9
1400	128,096	128,130	0,0	0,1	100,0
Total:			50,0	100,0	

Tabela VII – Distribuição granulométrica do lote 7 - Methocel® E5 (60%) + Methocel® K4M (40%).

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,911	100,180	21,3	42,6	42,6
45	105,402	109,488	4,1	8,2	50,7
90	103,851	109,069	5,2	10,4	61,2
125	105,768	109,258	3,5	7,0	68,2
180	107,881	110,688	2,8	5,6	73,8
250	110,237	113,509	3,3	6,6	80,3
355	110,219	114,415	4,2	8,4	88,7
500	123,623	126,875	3,3	6,5	95,2
710	122,725	125,001	2,3	4,6	99,8
1000	124,593	124,662	0,1	0,1	99,9
1400	128,095	128,134	0,0	0,1	100,0
Total:			50,0	100,0	

Tabela VIII – Distribuição granulométrica do lote 8 - Methocel® E5 (40%) + Methocel® K4M (60%).

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,911	98,985	20,1	40,2	40,2
45	105,402	110,190	4,8	9,6	49,8
90	103,949	109,471	5,5	11,1	60,8
125	105,767	109,646	3,9	7,8	68,6
180	106,438	109,665	3,2	6,5	75,1
250	110,238	113,785	3,6	7,1	82,2
355	110,214	114,355	4,1	8,3	90,5
500	123,624	126,722	3,1	6,2	96,7
710	122,613	124,217	1,6	3,2	99,9
1000	124,762	124,783	0,0	0,0	99,9
1400	128,095	128,138	0,0	0,1	100,0
Total:			49,9	100,0	

Tabela IX – Distribuição granulométrica do lote 9 - Methocel® E5 (20%) + Methocel® K4M (80%).

Abertura de malha (μm)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa partículas		
			(g)	(%)	(% cumulativa)
0	78,912	97,828	18,9	37,9	37,9
45	105,404	109,970	4,6	9,1	47,0
90	103,950	109,588	5,6	11,3	58,3
125	105,768	109,962	4,2	8,4	66,7
180	106,438	109,836	3,4	6,8	73,5
250	110,237	113,896	3,7	7,3	80,8
355	110,214	114,518	4,3	8,6	89,4
500	123,624	126,890	3,3	6,5	96,0
710	122,614	124,528	1,9	3,8	99,8
1000	124,771	124,833	0,1	0,1	99,9
1400	128,094	128,141	0,1	0,1	100,0
Total:			50,0	100,0	

6.2 Valores de absorvência do Fármaco utilizados na realização do ensaio de linearidade

Tabela X – Valores de absorvência do Fármaco X utilizados na linearidade do método para o meio HCl 0,1N.

Conc. do Fármaco X (µg/ml)	Conc. (%)	Absorvência (U.A.)	Absorvência Média (U.A.)	Desvio Padrão Relativo (%)
49,30	8,87	0,1563 0,1569 0,1573	0,1568	0,32
98,60	17,75	0,3291 0,3294 0,3297	0,3294	0,09
197,21	35,50	0,6769 0,6774 0,6777	0,6773	0,06
394,42	70,99	1,3203 1,3209 1,321	1,3207	0,03
493,02	88,74	1,6244 1,6246 1,6249	1,6246	0,02
591,62	106,49	1,9062 1,9064 1,9064	1,9063	0,01

Tabela XI – Valores de absorvência do Fármaco X utilizados na linearidade do método para o meio TF 0,05M pH 4,5.

Conc. do Fármaco X (µg/ml)	Conc. (%)	Absorvência (U.A.)	Absorvência Média (U.A.)	Desvio Padrão Relativo (%)
49,53	8,92	0,1567 0,1567 0,1567	0,1567	0,00
99,06	17,83	0,3245 0,3245 0,3244	0,3245	0,02
198,12	35,66	0,6516 0,6518 0,6516	0,6517	0,02
396,24	71,32	1,2880 1,2879 1,2877	1,2879	0,01
495,30	89,15	1,5940 1,5938 1,5937	1,5938	0,01
594,36	106,98	1,8818 1,8822 1,8823	1,8821	0,01

Tabela XII – Valores de absorvência do Fármaco X utilizados na linearidade do método para o meio TF 0,05M pH 6,8.

Conc. do Fármaco X (µg/ml)	Conc. (%)	Absorvência (U.A.)	Absorvência Média (U.A.)	Desvio Padrão Relativo (%)
49,43	8,90	0,1601 0,1601 0,1603	0,1602	0,07
98,86	17,80	0,3302 0,3302 0,3303	0,3302	0,02
197,72	35,59	0,6600 0,6600 0,6600	0,6600	0,00
395,45	71,18	1,2998 1,2999 1,3000	1,2999	0,01
494,31	88,98	1,5989 1,5991 1,5992	1,5991	0,01
593,17	106,77	1,8861 1,8867 1,8850	1,8859	0,05

6.3 Perfis de liberação do Fármaco

Tabela XIII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 1) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	94,7	94,7	94,6	94,5	94,5	94,5	94,5	94,5
Amostra 2	0,0	96,4	96,3	96,2	96,2	96,3	96,4	96,4	96,5
Amostra 3	0,0	96,5	96,3	96,3	96,2	96,3	96,3	96,2	96,3
Amostra 4	0,0	97,1	96,9	97,0	97,1	97,1	97,2	97,3	97,6
Amostra 5	0,0	96,0	95,8	95,8	95,9	96,0	96,3	96,4	96,6
Amostra 6	0,0	96,9	97,0	96,9	97,1	97,3	97,6	97,9	98,1
MÉDIA:	0,0	96,3	96,2	96,1	96,2	96,3	96,4	96,5	96,6
Min:	0,0	94,7	94,7	94,6	94,5	94,5	94,5	94,5	94,5
Max:	0,0	97,1	97,0	97,0	97,1	97,3	97,6	97,9	98,1
DP:	0,0	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3
DPR(%):	0,0	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	1,2	1,3

Tabela XIV – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 1) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	96,4	96,3	96,3	96,3	96,3	96,4	96,4	96,4
Amostra 2	0,0	97,2	97,1	97,2	97,2	97,4	98,0	98,2	98,4
Amostra 3	0,0	97,6	97,6	97,6	97,5	97,6	97,7	97,6	97,5
Amostra 4	0,0	97,5	97,6	97,6	97,7	98,0	98,5	98,7	98,9
Amostra 5	0,0	97,7	97,9	98,0	98,0	98,3	98,9	99,2	99,5
Amostra 6	0,0	99,3	99,2	99,3	99,3	99,5	99,9	99,8	100,0
MÉDIA:	0,0	97,6	97,6	97,7	97,7	97,9	98,2	98,3	98,4
Min:	0,0	96,4	96,3	96,3	96,3	96,3	96,4	96,4	96,4
Max:	0,0	99,3	99,2	99,3	99,3	99,5	99,9	99,8	100,0
DP:	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	1,2	1,4
DPR(%):	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	1,2	1,4

Tabela XV – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 1) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	96,4	96,6	96,5	96,5	96,4	96,7	96,6	96,8
Amostra 2	0,0	95,8	96,2	96,0	96,2	96,6	97,2	97,7	98,4
Amostra 3	0,0	96,7	96,8	96,6	96,4	96,5	96,8	96,8	96,9
Amostra 4	0,0	97,1	97,2	97,2	97,3	97,5	98,0	98,2	98,7
Amostra 5	0,0	98,1	97,8	97,8	97,9	98,1	98,5	98,6	98,9
Amostra 6	0,0	98,0	97,9	98,0	98,1	98,1	98,4	98,5	98,8
MÉDIA:	0,0	97,0	97,1	97,0	97,1	97,2	97,6	97,8	98,1
Min:	0,0	95,8	96,2	96,0	96,2	96,4	96,7	96,6	96,8
Max:	0,0	98,1	97,9	98,0	98,1	98,1	98,5	98,6	98,9
DP:	0,0	0,9	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	1,0
DPR(%):	0,0	0,9	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0

Tabela XVI – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 2) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,0	23,8	35,0	51,3	72,7	94,5	97,9	99,1
Amostra 2	0,0	15,3	23,1	34,3	50,3	71,9	94,0	97,1	98,5
Amostra 3	0,0	16,5	24,4	35,9	52,3	73,9	95,3	98,7	100,1
Amostra 4	0,0	15,6	23,5	34,8	51,0	72,8	95,0	98,5	99,9
Amostra 5	0,0	16,2	24,0	35,2	51,2	72,6	94,6	98,1	99,5
Amostra 6	0,0	16,7	24,9	36,5	53,0	75,3	97,7	100,8	102,0
MÉDIA:	0,0	16,0	23,9	35,3	51,5	73,2	95,2	98,5	99,8
Min:	0,0	15,3	23,1	34,3	50,3	71,9	94,0	97,1	98,5
Max:	0,0	16,7	24,9	36,5	53,0	75,3	97,7	100,8	102,0
DP:	0,0	0,5	0,6	0,8	1,0	1,2	1,3	1,3	1,2
DPR(%):	0,0	3,2	2,6	2,2	1,9	1,6	1,4	1,3	1,2

Tabela XVII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 2) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,4	24,2	35,3	51,1	71,8	93,7	97,2	98,3
Amostra 2	0,0	17,2	25,0	36,3	52,3	73,5	95,7	99,4	100,6
Amostra 3	0,0	16,5	24,5	35,8	52,0	73,7	96,8	100,6	102,2
Amostra 4	0,0	15,4	23,3	34,7	50,7	72,3	94,5	98,0	99,3
Amostra 5	0,0	16,3	24,4	35,9	52,2	74,4	97,4	101,1	102,7
Amostra 6	0,0	17,0	25,0	36,4	52,5	74,4	96,8	100,2	101,4
MÉDIA:	0,0	16,5	24,4	35,7	51,8	73,4	95,8	99,4	100,8
Min:	0,0	15,4	23,3	34,7	50,7	71,8	93,7	97,2	98,3
Max:	0,0	17,2	25,0	36,4	52,5	74,4	97,4	101,1	102,7
DP:	0,0	0,6	0,6	0,7	0,7	1,1	1,5	1,5	1,7
DPR(%):	0,0	3,9	2,5	1,8	1,4	1,5	1,5	1,6	1,7

Tabela XVIII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 2) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	15,7	23,5	34,4	49,9	70,5	92,2	95,7	96,8
Amostra 2	0,0	15,9	23,7	34,8	50,7	71,8	94,1	97,7	98,9
Amostra 3	0,0	16,1	23,6	34,5	50,0	70,4	91,9	95,3	96,5
Amostra 4	0,0	15,9	23,7	34,6	50,3	71,5	93,3	96,6	97,8
Amostra 5	0,0	16,5	24,4	35,6	51,5	72,8	94,9	98,5	100,0
Amostra 6	0,0	16,6	24,4	35,4	51,2	72,6	94,5	97,7	98,9
MÉDIA:	0,0	16,1	23,9	34,9	50,6	71,6	93,5	96,9	98,1
Min:	0,0	15,7	23,5	34,4	49,9	70,4	91,9	95,3	96,5
Max:	0,0	16,6	24,4	35,6	51,5	72,8	94,9	98,5	100,0
DP:	0,0	0,3	0,4	0,5	0,6	1,0	1,2	1,3	1,4
DPR(%):	0,0	2,1	1,7	1,4	1,2	1,4	1,3	1,3	1,4

Tabela XIX – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 3) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,4	24,5	36,1	52,5	74,1	95,6	98,3	98,9
Amostra 2	0,0	17,0	25,4	37,2	53,9	75,9	97,3	99,9	100,6
Amostra 3	0,0	16,7	24,9	36,6	53,5	76,0	97,9	100,6	101,5
Amostra 4	0,0	16,3	24,6	36,3	53,1	75,6	97,1	99,5	100,1
Amostra 5	0,0	16,8	24,9	36,7	53,5	76,4	98,8	101,5	102,5
Amostra 6	0,0	16,9	25,0	36,7	53,4	76,1	97,7	100,0	100,7
MÉDIA:	0,0	16,7	24,9	36,6	53,3	75,7	97,4	100,0	100,7
Min:	0,0	16,3	24,5	36,1	52,5	74,1	95,6	98,3	98,9
Max:	0,0	17,0	25,4	37,2	53,9	76,4	98,8	101,5	102,5
DP:	0,0	0,3	0,3	0,4	0,5	0,8	1,1	1,1	1,2
DPR(%):	0,0	1,7	1,3	1,1	0,9	1,1	1,1	1,1	1,2

Tabela XX – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 3) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	15,6	23,2	34,4	50,4	71,8	93,4	96,0	96,8
Amostra 2	0,0	14,6	22,6	34,3	50,5	72,3	94,3	97,1	98,2
Amostra 3	0,0	15,2	23,2	34,9	51,3	74,0	96,5	99,5	100,4
Amostra 4	0,0	14,6	22,4	33,6	49,8	71,8	93,6	96,4	97,2
Amostra 5	0,0	15,4	23,2	34,5	50,7	73,0	95,0	97,9	98,9
Amostra 6	0,0	15,5	23,3	34,6	50,8	73,0	94,8	97,7	98,5
MÉDIA:	0,0	15,1	23,0	34,4	50,6	72,6	94,6	97,4	98,3
Min:	0,0	14,6	22,4	33,6	49,8	71,8	93,4	96,0	96,8
Max:	0,0	15,6	23,3	34,9	51,3	74,0	96,5	99,5	100,4
DP:	0,0	0,4	0,4	0,4	0,5	0,9	1,1	1,2	1,3
DPR(%):	0,0	2,9	1,7	1,2	1,0	1,2	1,2	1,3	1,3

Tabela XXI – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 3) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	15,7	23,1	34,2	50,1	71,5	92,9	95,5	96,4
Amostra 2	0,0	15,5	23,8	34,9	51,2	73,3	94,8	97,5	98,4
Amostra 3	0,0	15,9	23,6	34,6	50,5	71,9	93,3	96,1	97,1
Amostra 4	0,0	16,2	24,0	35,1	51,3	73,5	94,7	97,4	98,1
Amostra 5	0,0	16,3	24,0	35,3	51,5	73,9	95,8	98,5	99,7
Amostra 6	0,0	16,2	23,9	35,0	51,4	73,8	95,2	97,7	98,6
MÉDIA:	0,0	16,0	23,7	34,9	51,0	73,0	94,5	97,1	98,0
Min:	0,0	15,5	23,1	34,2	50,1	71,5	92,9	95,5	96,4
Max:	0,0	16,3	24,0	35,3	51,5	73,9	95,8	98,5	99,7
DP:	0,0	0,3	0,3	0,4	0,6	1,0	1,1	1,1	1,2
DPR(%):	0,0	2,0	1,4	1,1	1,1	1,4	1,2	1,1	1,2

Tabela XXII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 4) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,2	24,1	35,8	52,6	74,2	93,9	95,9	96,1
Amostra 2	0,0	14,5	21,2	31,0	45,7	67,1	90,0	94,0	95,4
Amostra 3	0,0	14,4	21,2	31,3	46,6	69,2	92,6	95,7	96,5
Amostra 4	0,0	16,2	24,2	36,2	53,4	75,4	95,4	97,4	97,9
Amostra 5	0,0	16,2	24,1	35,9	52,7	74,3	94,7	96,9	97,7
Amostra 6	0,0	16,6	24,6	36,3	53,3	75,8	95,6	97,1	97,6
MÉDIA:	0,0	15,7	23,2	34,4	50,7	72,7	93,7	96,2	96,9
Min:	0,0	14,4	21,2	31,0	45,7	67,1	90,0	94,0	95,4
Max:	0,0	16,6	24,6	36,3	53,4	75,8	95,6	97,4	97,9
DP:	0,0	1,0	1,6	2,5	3,5	3,6	2,1	1,3	1,0
DPR(%):	0,0	6,2	6,8	7,3	7,0	5,0	2,3	1,3	1,0

Tabela XXIII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 4) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,2	24,7	36,5	53,3	74,9	95,7	97,8	98,4
Amostra 2	0,0	16,3	24,8	36,4	53,6	76,8	97,1	99,0	99,5
Amostra 3	0,0	15,6	23,6	35,3	52,0	73,3	94,2	96,4	97,0
Amostra 4	0,0	14,8	22,8	34,8	52,0	74,8	96,3	98,4	99,3
Amostra 5	0,0	16,1	24,1	35,9	52,8	74,2	95,5	97,9	98,8
Amostra 6	0,0	16,4	24,5	36,5	53,4	75,4	97,2	100,0	100,8
MÉDIA:	0,0	15,9	24,1	35,9	52,8	74,9	96,0	98,2	99,0
Min:	0,0	14,8	22,8	34,8	52,0	73,3	94,2	96,4	97,0
Max:	0,0	16,4	24,8	36,5	53,6	76,8	97,2	100,0	100,8
DP:	0,0	0,6	0,8	0,7	0,7	1,2	1,1	1,2	1,3
DPR(%):	0,0	3,8	3,1	2,0	1,3	1,6	1,2	1,2	1,3

Tabela XXIV – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 4) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,6	24,4	36,4	53,1	74,6	95,0	97,2	97,6
Amostra 2	0,0	16,8	25,1	37,2	54,6	76,6	96,4	98,4	98,6
Amostra 3	0,0	15,8	23,9	35,4	52,0	73,1	93,7	96,1	96,8
Amostra 4	0,0	15,2	23,1	34,6	51,0	72,3	93,0	95,2	95,7
Amostra 5	0,0	15,9	23,7	35,2	51,8	73,1	94,3	96,9	97,8
Amostra 6	0,0	16,6	24,8	36,6	53,5	75,8	96,2	97,8	98,2
MÉDIA:	0,0	16,2	24,2	35,9	52,7	74,2	94,8	96,9	97,4
Min:	0,0	15,2	23,1	34,6	51,0	72,3	93,0	95,2	95,7
Max:	0,0	16,8	25,1	37,2	54,6	76,6	96,4	98,4	98,6
DP:	0,0	0,6	0,7	1,0	1,3	1,7	1,4	1,1	1,1
DPR(%):	0,0	3,7	3,1	2,7	2,5	2,3	1,4	1,2	1,1

Tabela XXV – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 5) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	46,0	77,1	96,6	96,6	96,5	96,4	96,5	96,4
Amostra 2	0,0	50,0	80,0	97,0	97,3	97,2	97,3	97,4	97,4
Amostra 3	0,0	48,4	79,5	97,4	97,3	97,3	97,3	97,5	97,4
Amostra 4	0,0	56,1	86,1	97,1	97,2	97,1	97,1	97,2	97,1
Amostra 5	0,0	57,9	88,6	96,8	97,0	97,4	98,2	98,7	99,1
Amostra 6	0,0	62,3	91,4	97,7	98,0	98,2	98,6	98,7	98,9
MÉDIA:	0,0	53,5	83,8	97,1	97,2	97,3	97,5	97,7	97,7
Min:	0,0	46,0	77,1	96,6	96,6	96,5	96,4	96,5	96,4
Max:	0,0	62,3	91,4	97,7	98,0	98,2	98,6	98,7	99,1
DP:	0,0	6,3	5,7	0,4	0,5	0,5	0,8	0,9	1,1
DPR(%):	0,0	11,8	6,8	0,4	0,5	0,6	0,8	0,9	1,1

Tabela XXVI – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 5) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	45,4	73,8	98,1	98,5	98,4	98,5	98,4	98,4
Amostra 2	0,0	59,1	89,4	99,1	99,1	99,2	99,8	100,1	100,3
Amostra 3	0,0	49,3	75,7	99,3	99,5	99,5	99,5	99,5	99,4
Amostra 4	0,0	61,6	91,3	99,1	99,3	99,4	99,9	100,2	100,5
Amostra 5	0,0	43,5	73,8	97,6	97,7	97,7	98,1	98,3	98,5
Amostra 6	0,0	61,1	91,1	100,3	100,6	100,6	101,1	101,2	101,5
MÉDIA:	0,0	53,3	82,5	98,9	99,1	99,1	99,5	99,6	99,8
Min:	0,0	43,5	73,8	97,6	97,7	97,7	98,1	98,3	98,4
Max:	0,0	61,6	91,3	100,3	100,6	100,6	101,1	101,2	101,5
DP:	0,0	8,2	8,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2
DPR(%):	0,0	15,4	10,8	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2

Tabela XXVII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 5) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	54,3	85,3	97,6	97,7	98,0	98,2	98,5	98,7
Amostra 2	0,0	52,2	84,4	98,5	98,7	98,8	98,8	99,0	98,9
Amostra 3	0,0	45,2	74,8	97,6	98,8	98,7	98,7	98,7	98,7
Amostra 4	0,0	55,2	85,6	98,1	98,1	98,3	98,3	98,5	98,5
Amostra 5	0,0	46,7	75,2	98,6	98,7	99,0	99,1	99,4	99,5
Amostra 6	0,0	58,9	87,9	98,8	98,9	99,2	99,5	99,8	99,9
MÉDIA:	0,0	52,1	82,2	98,2	98,5	98,7	98,8	99,0	99,0
Min:	0,0	45,2	74,8	97,6	97,7	98,0	98,2	98,5	98,5
Max:	0,0	58,9	87,9	98,8	98,9	99,2	99,5	99,8	99,9
DP:	0,0	5,2	5,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6
DPR(%):	0,0	10,1	6,9	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6

Tabela XXVIII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 6) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	29,5	49,0	75,2	94,4	98,4	98,3	98,3	98,1
Amostra 2	0,0	33,3	54,1	81,2	96,9	98,2	98,5	98,6	98,1
Amostra 3	0,0	28,7	47,0	71,7	92,0	99,1	99,1	99,0	98,8
Amostra 4	0,0	34,3	56,0	81,3	98,6	98,7	99,4	99,4	99,8
Amostra 5	0,0	29,5	49,0	74,9	93,7	98,7	99,0	99,2	99,2
Amostra 6	0,0	35,3	57,5	81,8	99,2	99,2	99,3	99,4	99,5
MÉDIA:	0,0	31,8	52,1	77,7	95,8	98,7	98,9	99,0	98,9
Min:	0,0	28,7	47,0	71,7	92,0	98,2	98,3	98,3	98,1
Max:	0,0	35,3	57,5	81,8	99,2	99,2	99,4	99,4	99,8
DP:	0,0	2,8	4,3	4,3	2,9	0,4	0,5	0,5	0,7
DPR(%):	0,0	8,9	8,3	5,5	3,0	0,4	0,5	0,5	0,7

Tabela XXIX – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 6) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	32,1	50,7	73,7	93,2	95,3	95,4	95,4	95,4
Amostra 2	0,0	34,0	51,4	77,9	96,8	97,7	98,2	98,3	98,5
Amostra 3	0,0	31,4	48,7	71,3	91,9	97,0	97,4	97,9	98,1
Amostra 4	0,0	36,1	58,1	82,1	97,7	98,1	98,5	98,7	99,0
Amostra 5	0,0	30,8	48,7	72,3	94,9	97,3	97,6	97,8	98,1
Amostra 6	0,0	34,6	54,3	76,8	95,9	97,2	97,6	97,7	97,9
MÉDIA:	0,0	33,2	52,0	75,7	95,1	97,1	97,5	97,6	97,8
Min:	0,0	30,8	48,7	71,3	91,9	95,3	95,4	95,4	95,4
Max:	0,0	36,1	58,1	82,1	97,7	98,1	98,5	98,7	99,0
DP:	0,0	2,1	3,6	4,1	2,2	1,0	1,1	1,2	1,2
DPR(%):	0,0	6,2	7,0	5,4	2,3	1,0	1,1	1,2	1,3

Tabela XXX – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 6) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	28,4	46,0	69,6	90,1	97,4	97,4	97,4	97,4
Amostra 2	0,0	33,0	52,2	77,9	98,0	99,1	99,7	100,0	100,4
Amostra 3	0,0	28,8	46,6	70,7	91,4	99,4	99,3	99,3	99,6
Amostra 4	0,0	31,7	51,9	78,0	98,1	99,5	100,0	100,2	100,7
Amostra 5	0,0	32,1	52,1	74,6	95,1	98,3	98,8	98,7	99,2
Amostra 6	0,0	34,0	53,5	77,4	97,2	99,4	99,8	99,6	100,0
MÉDIA:	0,0	31,4	50,4	74,7	95,0	98,9	99,2	99,2	99,5
Min:	0,0	28,4	46,0	69,6	90,1	97,4	97,4	97,4	97,4
Max:	0,0	34,0	53,5	78,0	98,1	99,5	100,0	100,2	100,7
DP:	0,0	2,3	3,2	3,7	3,5	0,8	1,0	1,0	1,2
DPR(%):	0,0	7,2	6,4	5,0	3,6	0,9	1,0	1,0	1,2

Tabela XXXI – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 7) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	17,4	25,6	38,1	56,7	81,7	95,2	95,0	94,9
Amostra 2	0,0	18,4	30,5	45,1	65,3	87,9	97,9	98,0	98,2
Amostra 3	0,0	19,1	27,9	43,0	64,6	87,2	96,6	96,9	97,5
Amostra 4	0,0	19,8	30,0	45,3	66,5	90,1	98,2	98,6	98,7
Amostra 5	0,0	18,8	28,5	42,8	63,2	86,0	97,0	97,2	97,7
Amostra 6	0,0	20,0	30,0	45,1	65,8	88,6	97,2	97,2	97,3
MÉDIA:	0,0	18,9	28,8	43,2	63,7	86,9	97,0	97,2	97,4
Min:	0,0	17,4	25,6	38,1	56,7	81,7	95,2	95,0	94,9
Max:	0,0	20,0	30,5	45,3	66,5	90,1	98,2	98,6	98,7
DP:	0,0	0,9	1,9	2,8	3,6	2,9	1,1	1,2	1,3
DPR(%):	0,0	5,0	6,5	6,4	5,6	3,3	1,1	1,2	1,4

Tabela XXXII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 7) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,5	24,3	36,3	53,4	76,7	93,6	93,9	93,8
Amostra 2	0,0	17,3	25,3	37,8	56,3	80,4	96,3	96,5	96,6
Amostra 3	0,0	19,3	29,0	43,2	63,1	86,1	97,2	97,8	98,1
Amostra 4	0,0	19,7	29,4	43,7	63,2	86,2	97,3	97,5	97,8
Amostra 5	0,0	16,6	24,5	36,5	54,2	78,7	96,9	97,7	97,9
Amostra 6	0,0	19,5	29,2	43,7	63,5	86,4	97,8	97,9	98,2
MÉDIA:	0,0	18,1	27,0	40,2	59,0	82,4	96,5	96,9	97,1
Min:	0,0	16,5	24,3	36,3	53,4	76,7	93,6	93,9	93,8
Max:	0,0	19,7	29,4	43,7	63,5	86,4	97,8	97,9	98,2
DP:	0,0	1,5	2,5	3,7	4,8	4,4	1,5	1,6	1,7
DPR(%):	0,0	8,3	9,2	9,2	8,2	5,3	1,6	1,6	1,7

Tabela XXXIII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 7) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	18,7	28,0	42,3	61,3	82,9	96,1	96,2	96,2
Amostra 2	0,0	16,5	25,2	37,6	55,2	78,4	98,0	99,8	99,8
Amostra 3	0,0	20,6	30,9	45,3	64,6	85,4	98,1	98,6	99,0
Amostra 4	0,0	18,1	27,7	40,2	57,4	79,6	98,3	99,0	97,6
Amostra 5	0,0	19,1	29,5	44,5	63,9	85,8	98,7	98,8	98,8
Amostra 6	0,0	19,0	28,9	42,8	61,8	83,6	96,9	97,0	97,1
MÉDIA:	0,0	18,7	28,4	42,1	60,7	82,6	97,7	98,2	98,1
Min:	0,0	16,5	25,2	37,6	55,2	78,4	96,1	96,2	96,2
Max:	0,0	20,6	30,9	45,3	64,6	85,8	98,7	99,8	99,8
DP:	0,0	1,3	1,9	2,8	3,7	3,0	1,0	1,4	1,4
DPR(%):	0,0	7,2	6,8	6,8	6,1	3,7	1,0	1,4	1,4

Tabela XXXIV – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 8) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	15,9	23,0	34,1	50,5	74,0	94,8	95,9	96,0
Amostra 2	0,0	17,2	26,1	39,5	58,4	81,3	97,8	98,6	99,0
Amostra 3	0,0	15,7	23,6	35,1	52,7	77,8	96,7	97,1	97,2
Amostra 4	0,0	16,5	24,9	37,4	55,8	80,7	98,9	99,3	99,7
Amostra 5	0,0	15,1	22,4	33,4	50,1	74,1	96,7	98,5	99,1
Amostra 6	0,0	17,6	26,6	39,9	58,4	81,4	97,5	98,1	98,3
MÉDIA:	0,0	16,3	24,4	36,6	54,3	78,2	97,1	97,9	98,2
Min:	0,0	15,1	22,4	33,4	50,1	74,0	94,8	95,9	96,0
Max:	0,0	17,6	26,6	39,9	58,4	81,4	98,9	99,3	99,7
DP:	0,0	0,9	1,7	2,8	3,8	3,5	1,4	1,2	1,4
DPR(%):	0,0	5,8	7,0	7,6	6,9	4,4	1,4	1,2	1,4

Tabela XXXV – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 8) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	15,1	22,2	33,0	49,2	71,6	93,2	95,8	96,4
Amostra 2	0,0	17,1	25,7	38,5	56,6	78,6	96,8	97,9	98,2
Amostra 3	0,0	16,9	25,7	38,9	56,6	79,5	97,6	98,3	98,9
Amostra 4	0,0	17,6	26,5	39,5	58,0	81,2	99,4	100,4	100,9
Amostra 5	0,0	16,2	24,0	35,7	53,1	77,4	98,4	99,4	99,9
Amostra 6	0,0	17,8	26,8	39,7	58,1	81,1	99,0	99,8	100,1
MÉDIA:	0,0	16,8	25,2	37,6	55,3	78,2	97,4	98,6	99,1
Min:	0,0	15,1	22,2	33,0	49,2	71,6	93,2	95,8	96,4
Max:	0,0	17,8	26,8	39,7	58,1	81,2	99,4	100,4	100,9
DP:	0,0	1,0	1,7	2,7	3,5	3,6	2,3	1,6	1,6
DPR(%):	0,0	6,0	6,9	7,1	6,3	4,6	2,3	1,7	1,6

Tabela XXXVI – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 8) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,2	24,0	36,7	54,1	75,6	93,2	94,2	94,6
Amostra 2	0,0	18,2	26,7	38,8	56,5	77,5	96,1	97,6	98,0
Amostra 3	0,0	16,7	25,7	39,5	57,3	79,7	97,9	98,9	99,4
Amostra 4	0,0	16,4	25,1	38,7	56,7	79,1	96,7	97,5	97,8
Amostra 5	0,0	16,3	24,9	37,6	55,6	77,5	95,5	96,7	97,0
Amostra 6	0,0	16,4	25,2	38,2	56,4	78,9	97,3	98,4	98,7
MÉDIA:	0,0	16,7	25,3	38,3	56,1	78,0	96,1	97,2	97,6
Min:	0,0	16,2	24,0	36,7	54,1	75,6	93,2	94,2	94,6
Max:	0,0	18,2	26,7	39,5	57,3	79,7	97,9	98,9	99,4
DP:	0,0	0,8	0,9	1,0	1,1	1,5	1,6	1,6	1,7
DPR(%):	0,0	4,5	3,5	2,6	2,0	1,9	1,7	1,7	1,7

Tabela XXXVII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 9) no meio HCl 0,1N.

Identificação	HCl 0,1N - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	15,1	21,9	32,6	48,5	71,7	94,1	95,8	95,8
Amostra 2	0,0	18,7	27,4	39,8	56,7	78,4	97,1	98,4	98,7
Amostra 3	0,0	14,8	21,4	31,4	46,7	69,8	92,2	95,2	95,9
Amostra 4	0,0	15,9	24,5	37,1	54,9	77,6	96,4	97,5	98,1
Amostra 5	0,0	16,9	25,6	38,2	56,2	78,6	97,6	99,0	99,4
Amostra 6	0,0	15,1	22,3	33,2	49,5	73,0	96,2	98,1	98,6
MÉDIA:	0,0	16,1	23,9	35,4	52,1	74,8	95,6	97,3	97,7
Min:	0,0	14,8	21,4	31,4	46,7	69,8	92,2	95,2	95,8
Max:	0,0	18,7	27,4	39,8	56,7	78,6	97,6	99,0	99,4
DP:	0,0	1,5	2,4	3,5	4,4	3,8	2,1	1,5	1,5
DPR(%):	0,0	9,2	9,9	9,8	8,4	5,1	2,1	1,6	1,5

Tabela XXXVIII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 9) no meio TF 0,05M pH 4,5.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 4,5 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	14,7	21,4	31,4	46,2	66,6	88,3	92,1	93,6
Amostra 2	0,0	16,6	24,7	36,6	53,4	75,1	94,8	96,6	97,1
Amostra 3	0,0	16,4	24,5	36,4	53,1	74,5	94,0	95,6	96,3
Amostra 4	0,0	16,8	25,1	37,2	54,3	76,6	96,1	97,4	98,0
Amostra 5	0,0	16,4	24,6	36,5	53,5	75,3	94,6	95,8	96,7
Amostra 6	0,0	16,6	24,9	37,0	54,2	76,3	96,6	98,1	98,8
MÉDIA:	0,0	16,2	24,2	35,8	52,5	74,1	94,1	95,9	96,8
Min:	0,0	14,7	21,4	31,4	46,2	66,6	88,3	92,1	93,6
Max:	0,0	16,8	25,1	37,2	54,3	76,6	96,6	98,1	98,8
DP:	0,0	0,8	1,4	2,2	3,1	3,7	3,0	2,1	1,8
DPR(%):	0,0	4,7	5,7	6,1	5,9	5,0	3,2	2,2	1,9

Tabela XXXVIII – Perfil de liberação do Fármaco X (lote 9) no meio TF 0,05M pH 6,8.

Identificação	Tampão fosfato 0,05M pH 6,8 - Tempos de análise (min.)								
	0	15	30	60	120	240	480	600	720
Amostra 1	0,0	16,0	23,6	35,9	53,1	74,7	93,7	95,4	95,7
Amostra 2	0,0	18,9	25,2	36,8	56,3	77,6	97,4	99,1	99,5
Amostra 3	0,0	16,2	24,1	37,0	54,5	76,5	95,9	97,9	98,7
Amostra 4	0,0	14,0	21,2	33,4	50,3	73,3	92,8	94,0	94,9
Amostra 5	0,0	12,3	19,5	30,6	46,4	67,5	88,6	92,2	94,2
Amostra 6	0,0	16,4	24,8	37,3	54,7	76,7	96,3	98,2	99,0
MÉDIA:	0,0	15,6	23,1	35,2	52,6	74,4	94,1	96,1	97,0
Min:	0,0	12,3	19,5	30,6	46,4	67,5	88,6	92,2	94,2
Max:	0,0	18,9	25,2	37,3	56,3	77,6	97,4	99,1	99,5
DP:	0,0	2,2	2,2	2,7	3,6	3,7	3,2	2,7	2,3
DPR(%):	0,0	14,4	9,7	7,6	6,9	5,0	3,4	2,8	2,4

6.4 Ensaio de intumescimento

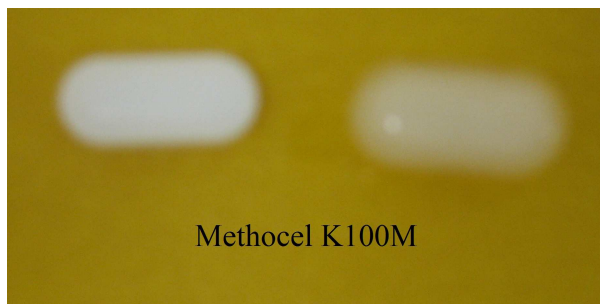


Figura I – Sistema matricial composto por Methocel® K100M (Lote 2), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).

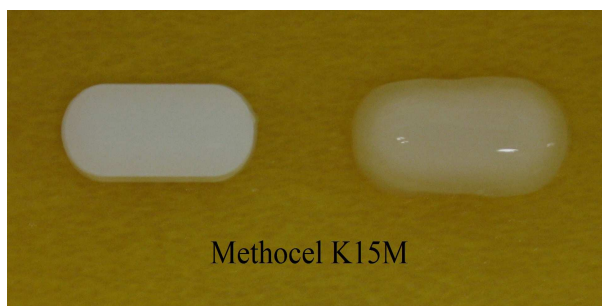


Figura II – Sistema matricial composto por Methocel® K15M (Lote 3), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).

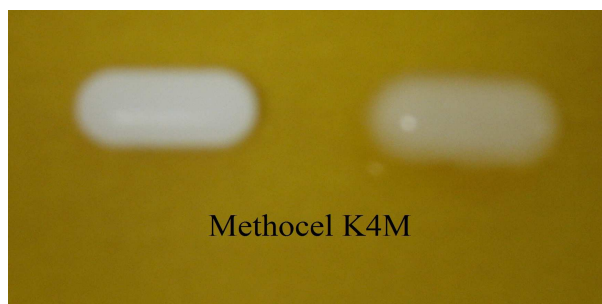


Figura III – Sistema matricial composto por Methocel® K4M (Lote 4), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).

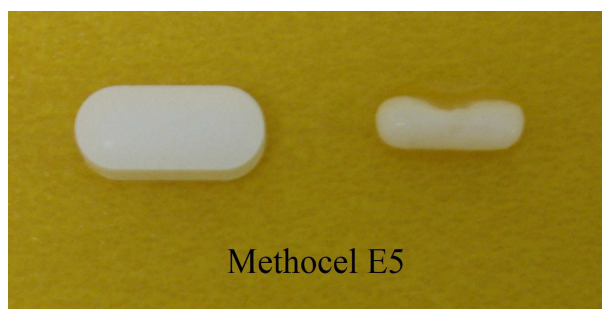


Figura IV – Sistema matricial composto por Methocel[®] E5 (Lote 5), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).



Figura V – Sistema matricial composto por Methocel[®] E5 : Methocel[®] K4M (80:20) (Lote 6), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).

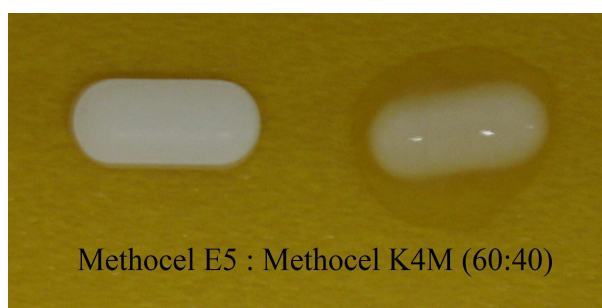


Figura VI – Sistema matricial composto por Methocel[®] E5 : Methocel[®] K4M (60:40) (Lote 7), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).

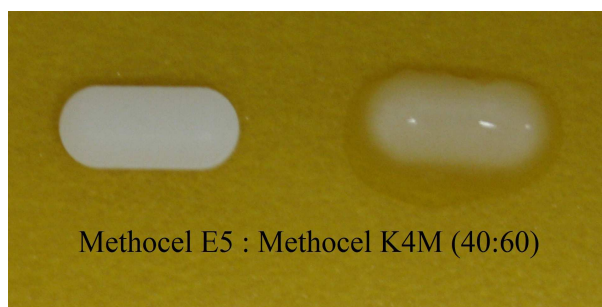


Figura VII – Sistema matricial composto por Methocel[®] E5 : Methocel[®] K4M (40:60) (Lote 8), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).



Figura VIII – Sistema matricial composto por Methocel[®] E5 : Methocel[®] K4M (20:80) (Lote 9), aspecto inicial (esquerda) e após 60 min. em meio aquoso (direita).